Aus dem Institut für Pharmahognosie
der Freien Universität Berlin

LIPOPHILE INHALTSSTOFFE
aus
HELICHRYSUM ITALICUM G. DON

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
LUTZ OPITZ
Neustrelitz / Mecklenburg

1970

Aus dem Institut für Pharmahognosie
der Freien Universität Berlin

LIPOPHILE INHALTSSTOFFE
aus
HELICHRYSUM ITALICUM G. DON

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
LUTZ OPITZ
Neustrelitz / Mecklenburg

Referent : Professor Dr. R. Hänsel
Korreferent : Professor Dr. G. Schenk

Tag der mündlichen Prüfung :
Tag der Promotion : 18 4. DEZ 1970

Meiner lieben Frau

gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Professor Dr. R. Hänsel durchgeführt.

Meinem sehr verehrtem Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Hänsel, möchte ich an dieser Stelle für die Anregung, das vorliegende Thema zu bearbeiten, für seine wohlwollende Förderung, für die zahlreichen, wertvollen Ratschläge sowie für das große Interesse danken, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich auch Herrn Dr. H. Rimpler, Wissenschaftlicher Rat und Professor am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin, sowie Frau Dr. L. Langhammer, Wissenschaftlicher Rat und Professor an dem gleichen Institut, und Herrn Dr. R. Gmelin, Wissenschaftlicher Rat und Professor an dem gleichen Institut, aussprechen, die mir stets mit Rat und Auskünften behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt auch der Schering AG, Berlin, insbesondere Herrn Dr. G. Schulz und Dr. Hoyer, für die Aufnahme von Massen- und 100-MHz-NMR-Spektren sowie für klärende Gespräche im Zusammenhang mit meiner Arbeit.

Herrn Privatdozenten Dr. K. Rehse und Frl. Dreke vom Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern am Institut für Pharmakognosie, vor allem Frl. J. Schulz für das Zeichnen der Formeln, sowie Herrn W. Bähr für das Fotographieren der Formeln und Spektren.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0002

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung und Problemstellung 13

II. Botanik von Helichrysum italicum 15

III. Allgemeines über Helichrysum italicum und bisherige Untersuchungen der Pflanze 17

IV. α-PYRONE

1. Bisher in der Natur gefundene 4-Hydroxy-α-pyrone 24

2. SYNTHESEN VON α-PYRONEN

2.1. durch Kondensation 26

2.2. durch Cyclisierung 29

2.3. durch Umlagerung 29

3. CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

3.1. Verhalten gegen Basen

3.1.1. gegen Alkali 30

3.1.2. gegen Ammoniak 30

3.1.3. gegen Amine 31

3.2. Verhalten gegen Säuren

3.2.1. gegen Salpetersäure 32

3.2.2. gegen Schwefelsäure 33

3.3. Verhalten gegen Halogene

3.3.1. gegen Brom (Chlor) 33

3.3.2. gegen Cyanide 33

3.4. Kondensation des Triacetsäurelactons mit Formaldehyd 34

3.5. Diels-Alder-Reaktion mit α-Pyronen 34

3.6. Substitutionsreaktionen in 3-Stellung

3.6.1. Meerwein-Schuster-Arylierung 35

3.6.2. Umsetzung von Carbinolen und Aralkylhalogeniden. 35

3.6.3. Friedel-Crafts-Reaktion.....36
3.7. Reduktion von α-Pyronen
3.7.1. mit komplexen Metallhydriden.....36
3.7.2. mit Palladium / Kohle.....36
3.8. Acetylierung von α-Pyronen.....37
3.9. Methylierung von α-Pyronen.....38
4. SPEKTRENDISKUSSION
4.1. Massenspektren.....40
4.2. NMR-Spektren.....43
4.3. IR-Spektren.....43
4.4. UV-Spektren.....46
5. Biogenese von α-Pyronen.....51

V. Eigene Untersuchungen
HAUPTTEIL
A. Chromatographische Bestimmung und Isolierung der Verbindungen He"a", He"b", He"c", He"d" und He"e" aus den oberirdischen Teilen von Helichrysum italicum..... 55
B. Ein Flavon aus Helichrysum italicum. 57
1. Verbindung He"d"..... 57
1.1. Isolierung der Verbindung He"d"..... 57
1.2. Identifizierung der Verbindung He"d"..... 57
1.2.1. Spektroskopische Methoden..... 57
1.2.2. Mischschmelzpunkt und DC-Vergleich.....60
C. Zwei Phthalide aus Helichrysum italicum.....61
1. Verbindung He"c".....61
1.1. Isolierung der Verbindung He"c".....61
1.2. Identifizierung der Verbindung He"c".....61
1.2.1. Spektroskopische Methoden.....61

1.2.2. Chemische Methoden (Acetylierung und Methylierung)..... 64
1.2.3. Mischschmelzpunkt und DC-Vergleich..... 65
2. Verbindung He"e"..... 65
2.1. Isolierung der Verbindung He"e"..... 65
2.2. Identifizierung der Verbindung He"e"..... 65
D. Ein α-Pyron-Derivat aus Helichrysum italicum..... 69
1. Verbindung He"b"..... 69
1.1. Isolierung der Verbindung He"b"..... 69
1.2. Identifizierung der Verbindung He"b"..... 69
1.2.1. Spektrendiskussion..... 69
1.2.2. Acetylierung von Triacetsäurelacton und He"b", sowie Spektrendiskussion (IR, UV)..... 72
1.2.3. Synthese von 4, 4'-Dihydroxy-6, 6'-dimethyl-3, 3'-methylendi-pyr-2-on und Diskussion der Spektren.. 77
1.2.4. UV-Spektroskopischer Vergleich mit Obtusifolin aus Gnaphalium obtusifolium..... 78
E. Eine unbekannte Verbindung aus Helichrysum italicum..... 82
1. Verbindung He"a"..... 82
1.1. Isolierung der Verbindung He"a"..... 82
1.2. Charakterisierung der Verbindung He"a"..... 83
1.2.1 Durch spektroskopische Methoden..... 83
1.2.2. Hydrierung der Substanz He"a", sowie Spektrendiskussion (Massenspektrum)..... 87
1.2.3. Hydrierung und Acetylierung der Verbindung He"a", sowie Spektrendiskussion (MS-, IR- und UV-Spektren)..... 88
1.2.4. Methylierung der Verbindung He"a", sowie Spektrendiskussion (MS-, IR-, UV- und NMR-Spektren). 90
1.2.5. Salzbildung der Substanz He"a", sowie Spektrendiskussion (IR- und MS-Spektren)..... 94

1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Verbindung He"a" 95

VI. Eigene Untersuchungen

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Allgemeine Angaben 99

B. Spezielle Angaben 101

1. Extraktion der Droge 101

2. DC-Chromatographie der Chloroform-ausschüttelung 101

3. Isolierung der Substanzen He"a", He"b", He"c", He"d" und He"e" 102

3.1. Isolierung der Substanz He"d" (Gnaphaliin) 102

3.2. Isolierung der Substanz He"b" (Helipyron) 103

3.3. Isolierung der Substanz He"e" (5, 7-Dimethoxyphthalid) 103

3.4. Isolierung der Substanz He"c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid) 104

3.5. Isolierung der Substanz He"a" (C_{14}-Körper) 104

4. Eigenschaften von Gnaphaliin (He"d") 104

4.1. Vergleichschromatographie des He"d" mit authentischem und synthetischem Gnaphaliin 105

4.2. Mischschmelzpunkt des He"d" mit den unter 4.1. genannten Vergleichsprodukten 106

5. Eigenschaften von Helipyron (He"b") 106

5.1. Acetylierung von He"b" (Helipyron) 107

5.2. Eigenschaften von He"b_{Ac}" (Acetat des Helipyrons) 108

6. Eigenschaften von He"e" (5, 7-Dimethoxy-phthalid) 108

6.1. Vergleich des He"e" mit authentischem 5, 7-Dimethoxyphthalid 109

6.2. Mischschmelzpunkt des He"e" mit dem Methylprodukt von He"c" (5, 7-Dimethoxyphthalid)..... 110

7. Eigenschaften von He"c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid)..... 110

7.1. Acetylierung von He"c"..... 111

7.2. Eigenschaften von He"c"-Acetat..... 111

7.3. Methylierung von He"c"..... 112

7.4. Eigenschaften von He"c_{Me}" (5, 7-Dimethoxyphthalid)..... 112

7.5. Vergleich des He"c" mit authentischem 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid (DC und Mischschmelzpunkt)..... 113

8. Eigenschaften von He"a" (C_{14}-Körper)..... 113

8.1. Hydrierung von He"a" (C_{14}-Körper)..... 114

8.2. Eigenschaften des hydrierten He"a" (He"a_H")..... 115

8.3. Hydrierung und anschließende Acetylierung von He"a"..... 115

8.4. Eigenschaften der hydrierten und acetylierten Verbindung von He"a" (He"a_{HAc}")..... 115

8.5. Methylierung von He"a"..... 116

8.6. Eigenschaften von He"a_{Me}" (Methylprodukt von He"a")..... 116

8.7. Salzbildung von He"a"..... 117

8.8. Eigenschaften des Salzes von He"a"..... 117

9. Synthese von 4, 4′-Dihydroxy-6, 6′-dimethyl-3, 3′-methylen-di-pyr-2-on (A)..... 118

9.1. Eigenschaften von 4, 4′-Dihydroxy-6, 6′-dimethyl-3, 3′-methylen-di-pyr-2-on (A)..... 118

10. Eigenschaften von Triacetsäurelacton..... 119

10.1. Acetylierung von Triacetsäurelacton..... 119

10.2. Eigenschaften von O-Acetyl-triacetolacton..... 119

11. Eigenschaften von 5, 7-Dihydroxyflavanon..... 120

11.1. Acetylierung von 5, 7-Dihydroxyflavanon..... 120
11.2. Eigenschaften von 5, 7-Diacetoxyflavanon.....120
12. Eigenschaften von Obtusifolin.....121
12.1. Eigenschaften von Obtusifolin-Triacetat.....121

VII. Diskussion.....123
VIII. Zusammenfassung.....127
IX. Literaturverzeichnis.....129
X. Lebenslauf.....133

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit schließt sich an frühere Untersuchungen (1, 2, 3) an, die sich mit den chemischen Inhaltsstoffen der Compositen im Allgemeinen, im Besonderen aber mit denen von Helichrysum arenarium und Gnaphalium obtusifolium befassten. Die botanische Ähnlichkeit spiegelt sich schon in der Namensgebung der beiden Pflanzen wieder, da häufig anstelle von Helichrysum, Gnaphalium (oder umgekehrt) verwendet wird. Auch im vorliegendem Fall von Helichrysum italicum (=Helichrysum angustifolium) findet man häufig den Namen Gnaphalium angustifolium. OHLENDORF (3) erwähnte in seiner Arbeit schon ausführlich die botanischen und medizinischen Ähnlichkeiten der beiden Gattungen.

Die bisherigen Untersuchungen haben sich sehr eingehend mit den Inhaltsstoffen von Helichrysum arenarium beschäftigt und die medizinische Wirkung überprüft.Um nun chemotaxonomische Ähnlichkeiten oder Unterschiede aufzuzeigen wurde Gnaphalium obtusifolium auf seine Inhaltsstoffe (3) untersucht. OHLENDORF isolierte und identifizierte 4 Flavonoide : 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavon, 5-Hydroxy-3, 7, 8-trimethoxyflavon, 3, 5-Dihydroxy-6, 7, 8-trimethoxyflavon und eine Verbindung, die später (4) als Obtusifolin identifiziert wurde. Hierbei handelt es sich um ein 5, 7-Dihydroxyflavanon, welches in 8-Stellung mit einem C_9-Baustein (4-Hydroxy-5-methyl-6-aethyl-pyr-2-on über eine Methylenbrücke) verknüpft ist. Alle sind auffällige Vertreter der im B-Ring unsubstituierten, im A-Ring hochsubstituierten Flavonoide. Der gleiche Typ wird sehr häufig auch in Helichrysum arenarium angetroffen. OHLENDORF zieht nun den Schluß, daß Helichrysum und Gnaphalium vom vergleichenden chemotaxonomischen Standpunkt aus offensichtlich nahe verwandt sind.

Die chemischen Untersuchungen von Helichrysum italicum sollten nun weiterhin aufzeigen, ob gleiche chemotaxonomisch charakteristische Merkmale der einen (Helichrysum) oder anderen (Gnaphalium) Art anzutreffen sind. Die bisherigen Untersuchungen von Helichrysum

italicum ließen über die chemotaxonomische Zugehörigkeit noch keinen endgültigen Schluß zu, da hauptsächlich das aetherische Öl bearbeitet wurde. Flavonoide, in Helichrysum und Gnaphalium bisher in großer Mannigfaltigkeit identifiziert, wurden bisher in Helichrysum italicum nicht gefunden. Eine Ausnahme bildet das von A. ROSOL (5) als Chinon bezeichnete und später von G. DI MODICA und S. TIRA (6, 7) beschriebene Flavonoidgemisch Elicrisina. Die vorliegende Arbeit sollte nun damit begonnen werden, zu prüfen, ob ein oder mehrere Flavone in ausreichender Konzentration in der Pflanze enthalten sind, sie wenn möglich zu isolieren und zu identifizieren. Außerdem sollten auch die anderen, in Vorversuchen dünnschichtchromatographisch nachgewiesenen, Stoffe isoliert und charakterisiert werden.

II. BOTANIK VON HELICHRYSUM ITALICUM

Helichrysum italicum G. Don (=Helichrysum angustifolium DC), die italienische Sandstrohblume gehört zur Familie der Compositae, (Unterfamilie : Tubuliflorae). Eine ausführliche Beschreibung befindet sich in der Illustrierten Flora von Mittel-Europa von DR. HEGI, VI/3, Lieferung 2, 158-159 (8) :

Fig. 239. Helichrysum Italicum (Roth) Guss. *a* Habitus (²/₃ natürl. Grösse). *b* Köpfchen. *c* Hüllschuppe. *d* Röhrenblüte. *e* Frucht. *f* Staubblatt (vergrössert).

Helichrysum italicum ist ein 30 bis 60 cm hoher, aromatisch riechender Halbstrauch. Stengel reich verzweigt, unten holzig, bräunlich, kahl, etwa 15-30 cm lange, locker beblätterte blühende Triebe und kurze dicht beblätterte sterile Triebe, alle jungen Äste angedrückt grauweiß filzig. Blühende Triebe aufrecht, bis zum Köpfchenstand einfach. Laubblätter ganzrandig, linealisch-nadelförmig, stumpflich, mit etwas erweitertem Grunde sitzend, 0,5-1 mm breit ; oberseits grün, dünnfilzig, verkahlend, Rand kräftig nach unten eingerollt, so daß nur die dicht graufilzige Mittelrippe sichtbar bleibt. Köpfchen zahlreich, in einer dichten halbkugeligen bis fast kugeligen zusammengesetzten Doldentraube angeordnet. Hülle glockig, etwa 4-5 mm hoch und 3 mm breit. Hüllblätter mehrreihig, dachig ungleich lang ; die äußeren fast ganz häutig, kaum 1/3 so lang wie die inneren ; mit kleinem (an den inneren verlängerten) unterem strohigem, mit Drüsen besetztem Teil und großem, kahlem, dünnhäutigem, gelblichem, fest angedrücktem Anhängsel. Die Anhängsel verdecken die unteren Teile der Hüllblätter gänzlich. Blüten gelblich, die meisten röhrenförmig, zwittrig, wenige randständige fadenförmig und weiblich. Achänen länglich, etwa 0,8 mm lang, schwach papillös (von Zwillingshaaren). Pappus etwa 3 mm lang, aus hinfälligen fein, rauhen, weißen Borsten.
Blütezeit Juni-Juli.
Vorkommen : Kalktrockenrasen, Steinfluren, Felsentriften, auf trockenem, kalkhaltigem, steinigem Boden.
Helichrysum italicum ist eine in Europa beheimatete Pflanze, die eine allgemeine Verbreitung hat : Mittelmeergebiet, vorwiegend im östlichen Teil, Nordspanien (?), Südfrankreich, Korsika, Sardinien, Italien, mediterraner Teil der westlichen Balkanhalbinsel (in Albanien und auf dem griechischen Festland fehlend) Ägäis, Zypern.

III. ALLGEMEINES ÜBER HELICHRYSUM ITALICUM UND BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN DER PFLANZE

Helichrysum italicum gehört nicht erst seit neuerer Zeit zum engeren Kreis der Arzneipflanzen. Schon bei den Griechen und Römern und im Mittelalter wurde die Pflanze häufig als Allheilmittel verwendet (9). Aber auch neuere Untersuchungen bestätigten, und ergänzten sogar, die bisher bekannten Anwendungsgebiete. Ausführliche Forschungen wurden von SANTINI (10) betrieben. An dieser Stelle sei jedoch auf die sehr ausführlichen Arbeiten von BENIGNI (9) hingewiesen. Er berichtet über die therapeutische Verwendung der Droge bei folgenden Erkrankungen :

1.) Bei Erkrankungen der Atmungsorgane (chronische Bronchitis, Asthma, Keuchhusten, Nasenleiden).
2.) Bei Allergien (allergisches Asthma, bei Allergien hervorgerufen durch Lebensmittel, Quinckesches Oedem, bei Symptomen an den Eingeweiden und am Unterleib, Paradentose).
3.) In der Dermatologie, gegen Psoriasis und gegen verschiedene Ekzeme.
4.) Gegen Verbrennungen und Erfrierungen.
5.) Bei Leber- und Galleleiden.
6.) Bei Kopfschmerzen und Migräne.
7.) Gegen Phlebitis, Venenentzündungen, Oedeme und bei Nervenentzündungen.
8.) Bei Augenerkrankungen.
9.) Bei Rheuma und Gicht (verschiedene Formen von rheumatischen Erkrankungen).

Im vorliegendem Fall von Helichrysum italicum ist der seltene Fall eingetreten, daß die experimentellen pharmakologischen Untersuchungen , die klinischen Untersuchungen und die Untersuchungen über die chemische Konstitution der Verbindungen nahezu gleichzeitig durchgeführt werden. Da besonders die Untersuchungen nach den Inhaltsstoffen

noch sehr lückenhaft sind, warten die pharmakologischen und klinischen Untersuchungen noch auf die endgültige Klärung. Eine bisher sehr gut untersuchte Fraktion (Fraktion H) wurde von DI MODICA (6) auf ihre Inhaltsstoffe untersucht. Hieraus gelang die Isolierung und Identifizierung von ß-Sitosterin und Linalool. Die pharmakologischen Untersuchungen der gleichen Fraktion wurden von verschiedenen Universitäts-Instituten durchgeführt, lieferten jedoch z. T. widersprüchige Ergebnisse. Klinische Untersuchungen wurden ebenfalls bei verschiedenen Universitätskliniken und Krankenhäusern durchgeführt. Die bisher nicht veröffentlichten Ergebnisse sollen gemeinsam mit den chemischen und pharmakologischen Ergebnissen veröffentlicht werden.

Als Zwischenergebnis kann man schon jetzt in allgemeiner Übereinstimmung sagen, daß die Fraktion H eine adrenocorticale Wirkung besitzt. Die Fraktion H könnte nach den Vorschriften der praktischen Heilkunde die Cortisonpräparate mehr oder weniger vollständig ersetzen. Wichtig erscheint weiterhin die Tatsache, die zum Vorschein kam, daß die Fraktion völlig ungiftig war und Sekundärfolgen, die bei der Therapie mit Cortisonen auftraten, nicht beobachtet wurden (9).

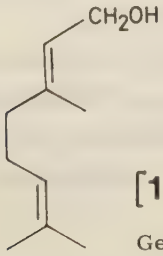
Helichrysum italicum ist schon früher recht ausführlich bearbeitet worden. Die ersten Arbeiten wurden von A. ROSOL (1884) (5) und SCHIMMEL (1903) veröffentlicht. SCHIMMEL (11) ist der Entdecker des aetherischen Öles gewesen. Über dieses Öl wurden schon recht unterschiedliche Gehaltsangaben gemacht:

0,075 % nach SCHIMMEL (11)
0, 1 % nach VARIATI (12)
0, 2 % nach BUERGER (13)
0, 107% nach ROVESTI (im Juli) (14)
0, 051 % nach ROVESTI (im August) (14)
0, 09 % nach TORNER OCHOA (15)

Aus dem aetherischen Öl wurden gleichzeitig die ersten Reinstoffe

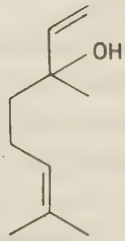
isoliert : Es enthält d-α-Pinen (12, 16, 17), Eugenol (18) und ein azulenartiges Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$ (18). Der Hauptbestandteil des ätherischen Öles ist jedoch Nerol ($C_{10}H_{18}O$), welches frei und gebunden (Essigsäure, Caprylsäure oder Isovaleriansäure) vorkommt (19). E. GÜNTHER (19) fand 30-50 % Nerol in freier bzw. gebundener Form. Andere Werte ergaben die Untersuchungen von FÊSNEAU (20) an der spanischen Droge und von VARIATI (12) an der italienischen Droge : Sie fanden im ätherischen Öl eine geringere Menge (nicht mehr als 6-7 % (12)) des freien Alkohols und eine bedeutendere Menge an Terpenen (73 % im spanischen Öl (20)) und Sesquiterpenen (ca. 45 % im italienischen Öl (12)). TORNER OCHOA (15) isolierte aus der spanischen Droge 13, 15 % freie Alkohole, 4, 23 % gebundene Alkohole, 5 % Aldehyde und Ketone, sowie 3 % Phenole.

Nerol , ein primär ungesättigter terpenischer Alkohol, ein Stereoisomeres von Geraniol [1] , findet man in der Natur wahrscheinlich im Gemisch zweier Formen [3, 4] vor, von denen die Verbindung [4] die Vorherrschende zu sein scheint.



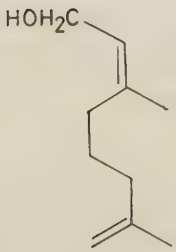
[1]

Geraniol
(trans)

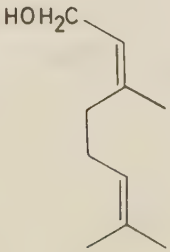


[2]

Linalool



[3]



[4]

Die so ausführlichen Untersuchungen beziehen sich auf das Vorkommen des Nerols, das als wertvoller Riechstoff in der Parfümindustrie Verwendung findet. Außerdem wurden bisher folgende Stoffe isoliert und deren Struktur aufgeklärt :

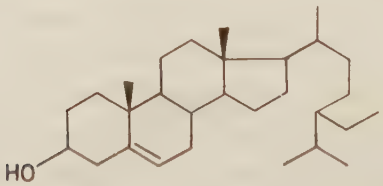
Kaffeesäure (21)
ein Isomeres davon (22)
Ursolsäure (23)

A. ROSOL berichtete über das Vorkommen eines Chinons (5), welches er "elicrisina" nannte. DI MODICA und TIRA (6, 7) haben jedoch im papierchromatischem Vergleich mit Antennaria dioica, Leontopodium alpinum und Gnaphalium luteum-album festgestellt, daß es sich hierbei um ein Flavonoidgemisch (wahrscheinlich 2 Stoffe) handelt.

Aus der Neutral-Fraktion des Petrolätherextraktes der Blüten erhielten DI MODICA und TIRA (6) die Verbindung $C_{31}H_{64}$(10 %), die schon von PASSERINI e coll. (23) erwähnt worden war, Linalool [2] , ein unbekanntes Diterpen (Schmelzpunkt 245-8°) und ß-Sitosterin [5] $C_{29}H_{50}O$ (0, 5 %)

Ebenfalls recht umfangreiche Untersuchungen über das Vorkommen verschiedener Mineralien stellten MINGUZZI und O. VERGNANO (24) an. Sie fanden in den in Toscana gewachsenen Pflanzen folgende Elemente:

Si, Fe, Ca, Mg, K, Na, P, S, Cl, Al, Ba, Co, Cr (in Spuren),
Mn, Ni, Pb (nur in einigen Chargen),
Cu, Sr, Ti, V (in Spuren).

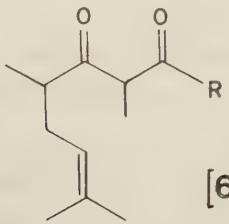


[5]
ß-Sitosterin

TIRA, DI MODICA und ROSSI (25) berichteten über das Vorkommen verschiedener gebundener (nicht freier) Säuren im Petrolätherextrakt, die sie gaschromatographisch nachgewiesen haben :

Laurinsäure	$CH_3-(CH_2)_{10}-COOH$
Myristicinsäure	$CH_3-(CH_2)_{12}-COOH$
Palmitinsäure	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
Stearinsäure	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
Oleinsäure	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
Linolsäure	$C_{17}H_{31}COOH$
Linolensäure	$C_{17}H_{29}COOH$

Außerdem wurden von TIRA und DI MODICA (26) drei ß-Diketone (im Gemisch) isoliert. Das Gaschromatogramm zeigt als "peak" Nr. 4 α-Pinen, während das Gemisch der ß-Diketone als "peak" Nr. 15 erscheint. Die Untersuchungen zeigten, daß es sich um die drei folgenden Substanzen handelt : [6] :



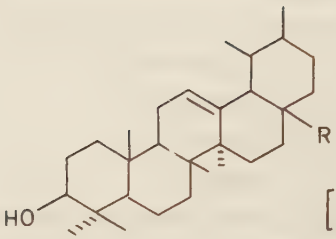
[6]

R : I = $-CH_2-CH_3$

II = $-CH-(CH_3)_2$

III = $-\underset{CH_3}{CH}-CH_2-CH_3$

Die Mischung der Verbindungen I, II und III hat etwa das Verhältnis 4:5:1. In der erst 1970 erschienenen Arbeit berichteten ORZALESI, MEZZETTI und BELLAVITA (27) über das Vorkommen von Ursolsäure [7a], Uvaol [7b], α-Amyrin [7c], ß-Sitosterin [5] und Ursololacton. [8]

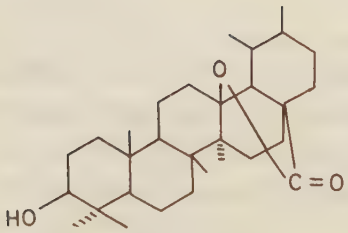


[7]

[7a] : R = -COOH

[7b] : R = $-CH_2OH$

[7c] : R = $-CH_3$



[8]

Ursololacton

In der folgenden Tabelle (Tabelle 1) sind die bisher aus Helichrysum italicum isolierten Verbindungen zusammengestellt :

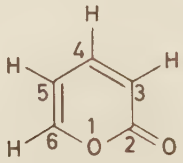
Tabelle 1 :

Verbindung	Summenformel	Literatur
d-α-Pinen	$C_{10}H_{16}$	10, 12, 16, 26
Eugenol	$C_{10}H_{12}O_2$	18
azulenartiges Sesquiterpen	$C_{15}H_{24}$	18
Nerol	$C_{10}H_{18}O$	19
Kaffeesäure	$C_9H_8O_4$	21
ein Isomeres der Kaffeesäure		22
Ursolsäure	$C_{30}H_{48}O_3$	23, 27
Flavongemisch	-----	6, 7, 23
unbekannte Verbindung	$C_{31}H_{64}$	6, 23
ß-Sitosterin	$C_{29}H_{25}O$	6, 27
Linalool	$C_{10}H_{17}O$	6
Essigsäure	CH_3COOH	19
Caprylsäure	CH_3-$(CH_2)_6$-COOH	19
Isovaleriansäure	$(CH_3)_2$-CH-CH_2-COOH	19
unbekanntes Diterpen	-----	6
verschiedene Mineralien		24
3 homologe ß-Diketone	-----	26
Laurinsäure	CH_3-$(CH_2)_{10}$-COOH	25
Myristicinsäure	CH_3-$(CH_2)_{12}$-COOH	25
Palmitinsäure	CH_3-$(CH_2)_{14}$-COOH	25
Stearinsäure	CH_3-$(CH_2)_{16}$-COOH	25
Oleinsäure	CH_3-$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH	25
Linolsäure	$C_{17}H_{31}COOH$	25
Linolensäure	$C_{17}H_{29}COOH$	25
Ursololacton	$C_{30}H_{48}O_3$	27
Uvaol	$C_{30}H_{50}O_2$	27
α-Amyrin	$C_{30}H_{50}O$	27

IV. α-PYRONE

1. Bisher in der Natur gefundene 4-Hydroxy- α-pyrone

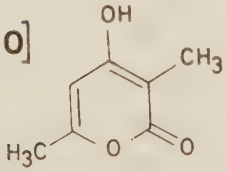
Das Auffinden des dimeren α-Pyron-Derivates in Helichrysum italicum (s. V., D., S. 69.) wurde zum Anlaß genommen, Literatur über die Stoffgruppe der α-Pyrone näher zu studieren. Mit dem Namen α-Pyron oder Cumalin wird folgendes Ringsystem bezeichnet :

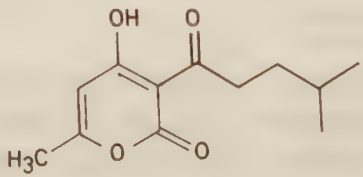


[9]

Die wichtigsten und im Pflanzenreich häufig vorkommenden α-Pyron-Verbindungen sind die Benzo- α-pyrone (Cumarine), die damit isomeren Isocumarine und die in 6-Stellung substituierten α-Pyron-Derivate. Das Gebiet dieser Verbindungen ist sehr umfangreich : es sei nur auf die Bufadienolide, die Kawa-Lactone, das 6-Phenylcumalin und das Paracotoin hingewiesen. Sieht man von dieser großen Stoffgruppe ab, so verbleiben nur noch wenige substituierte 4-Hydroxy- α-pyrone :

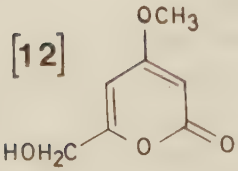
[10]

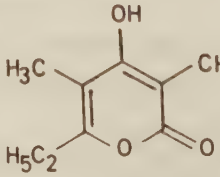




[11]

[12]

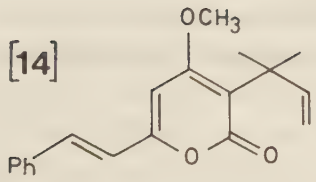


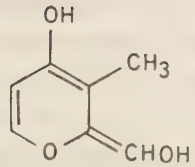


[13]

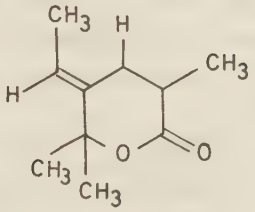
R = 5, 7-Dihydroxyflavan (in 8-Stellung)

[14]





[15]



[16]

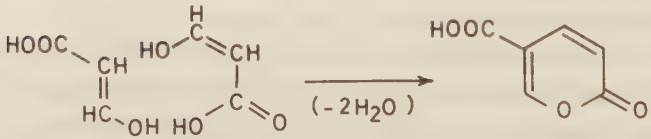
Verbindung [10] (Methyltriacetolacton = 3, 6-Dimethyl-4-hydroxy- α-pyron) wurde aus Penicillium stipitatum (28), Verbindung [11] (Dhelwangin) aus Pogestemon patchouli (29), Verbindung [12] (Opuntiol) aus Opuntia elatior (30) und Verbindung [13] (Obtusifolin) aus Gnaphalium obtusifolium (4) isoliert. Weitere α-Pyron-Derivate wurden im Genus Aniba (31) gefunden. Hier wird eine Unterteilung der Subspecies-Arten in 2 Gruppen A und B vorgenommen, wobei das C-Atom 4 eine OCH_3-Gruppe trägt oder nicht. Das in Mundulea sericea (32) gefundene 4-Hydroxy- α-pyron-Derivat (Verbindung [14]) gehört zur Gruppe der 6-Styryl-α-pyrone.
Dem α-Pyron ähnliche Grundkörper besitzen z. B. das Versicolin (Verbindung [15]) aus Aspergillus versivolor (33) und die Verbindung [16] aus Chrysanthemum flosculosum (34).

2. Synthesen von α-Pyronen

Über Synthesen der α-Pyrone existieren schon sehr viele Vorschriften. Die vorliegende Arbeit soll nur die grundsätzlichen Reaktionen aufzeigen :

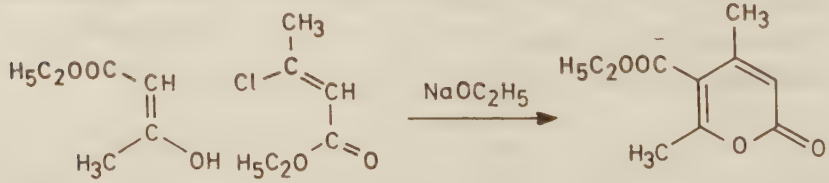
2.1. durch Kondensation

Cumalinsäure [18] läßt sich durch Einwirken von rauchender Schwefelsäure auf Äpfelsäure [17] darstellen (35). Als Zwischenprodukt entsteht Formylessigsäure, welche in der Enolform kondensiert :



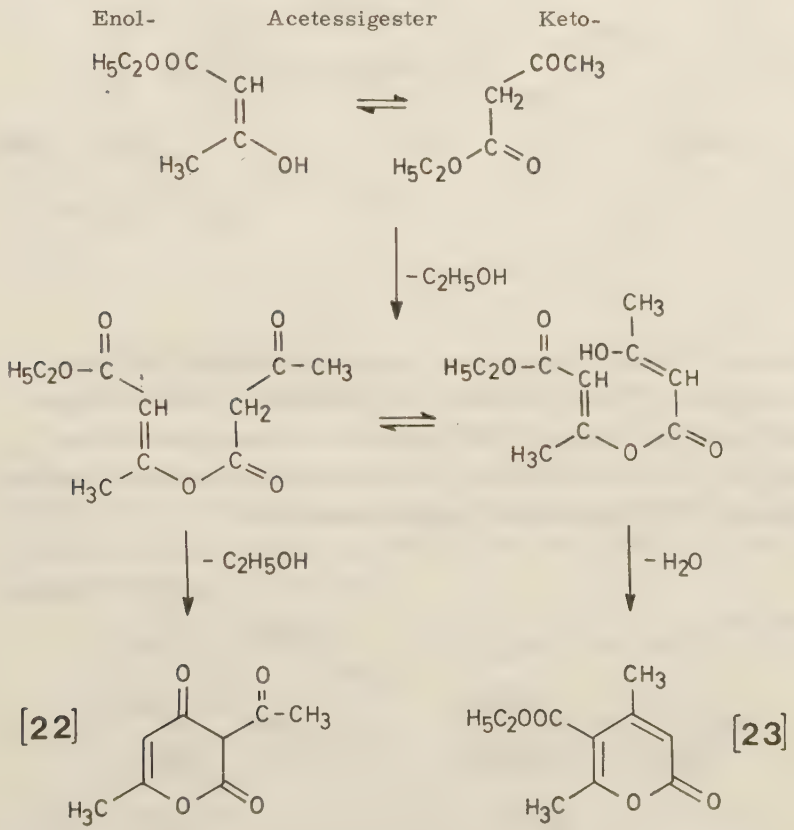
[17] [18]

Die Kondensation läßt sich mit verschiedenen Säuren durchführen. Ähnlich läßt sich z. B. Isodehydracetsäure [21] aus Aethylacetoacetat [19] und ß-Chloro-crotonsäureaethylester [20] synthetisieren (35). (Ausführliche Vorschriften über Kondensationen findet man bei LIEBE F. CAVALIERI, 35):



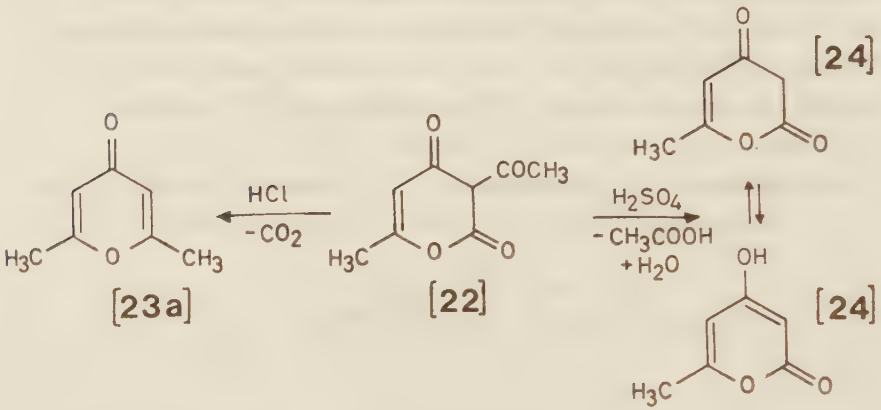
[19] [20] [21]

Zur Darstellung von Dehydracetsäure [22] läßt sich auch Acetessigester verwenden. ARNDT, EISTERT, SCHOLZ und ARON (36) untersuchten die bisher bei dieser Synthese aufgetretenen Schwierigkeiten und stellten fest, daß geringe Mengen Alkali eine katalytische Wirkung besitzen. Außerdem muß der Alkohol aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, da sonst anstelle von [22] die Verbindung [23] entsteht :

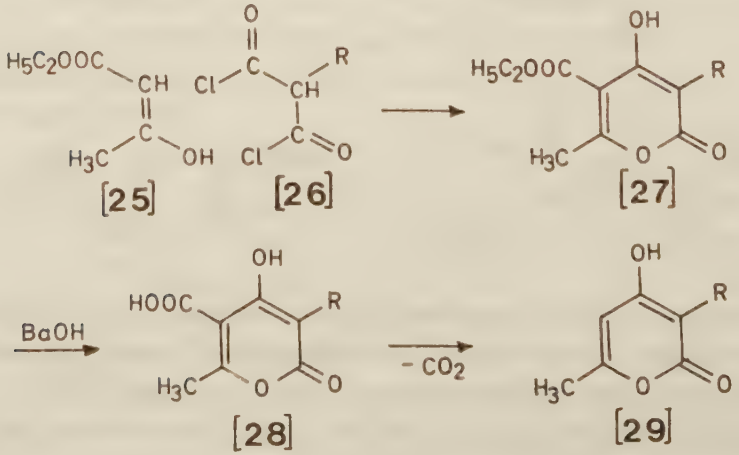


Die Bedeutung der Dehydrosäure besteht darin, daß man aus ihr verschiedene Pyron- und Pyridin-Derivate leicht erhalten kann. Durch Einwirken von Halogenwasserstoffsäuren kommt man zu den γ-Pyronen (Verbindung [23a] = Dimethyl-γ-pyron, Lit. 36) ; starke Schwefelsäure dagegen

spaltet die Acyl-Seitenkette ab und liefert α-Pyrone (Verbindung [24] = 6-Methyl-4-hydroxy-α-pyron, Lit. 28, 37):

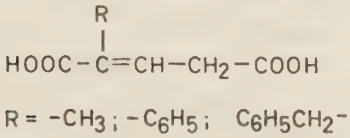


Weiterhin können monosubstituierte Malonsäuredichloride [26] mit Acetessigester [25] zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyron-carbonsäure-5-aethylestern [27] reagieren, die dann leicht zu den Carbonsäuren [28] verseift und zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyronen [29] decarboxyliert werden können (38):

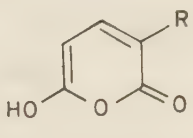


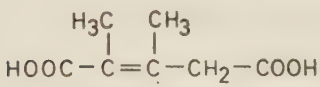
2.2. durch Cyclisierung

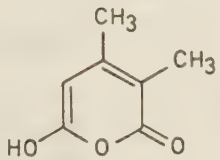
Viele Synthesen von substituierten α-Pyron-Derivaten verlaufen über die Cyclisierung der korrespondierenden Glutaconsäure-Derivate (35). Das folgende Schema soll die Bildung verschieden substituierter α-Pyrone erläutern :

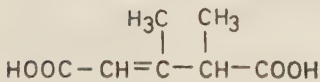
a.) 

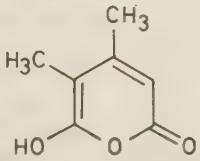
R = $-CH_3$; $-C_6H_5$; $C_6H_5CH_2-$

 [30]

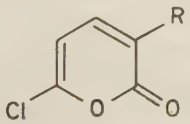
b.) 

 [31]

c.) 

 [32]

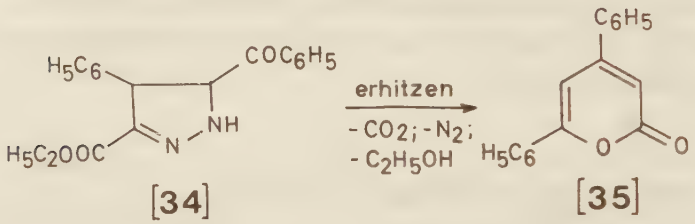
Die Cyclisierung gelingt bei Gegenwart von Acetylchlorid bei 100° ; jedoch entsteht gleichzeitig das korrespondierende 6-Chlor-Derivat [33] , welches abgetrennt werden muß :

 [33]

2.3. durch Umlagerung

Verschiedene α-Pyron-Derivate lassen sich auch durch Umlagerungen herstellen, doch sind diese meist sehr komplexer Natur (35).

Als Beispiel sei die Umlagerung von Pyrazolinen [34] zu den entsprechenden α-Pyron-Derivaten [35] erwähnt :



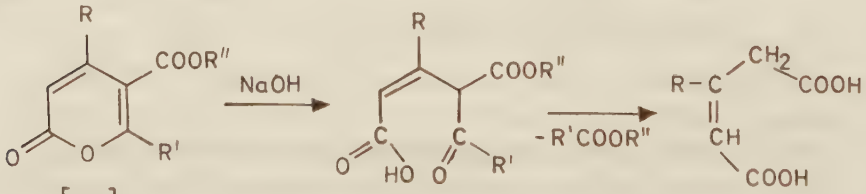
[34] [35]

3. CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

3.1. Verhalten gegen Basen

3.1.1. gegen Alkali

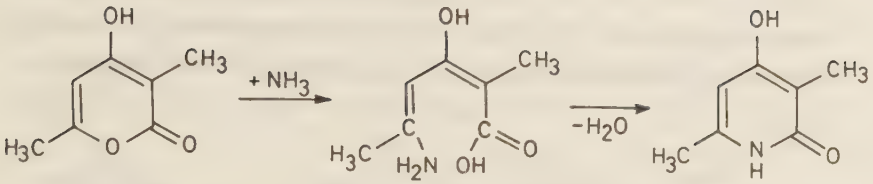
Nach Alkalizusatz erfolgt eine Ringspaltung und anschließend eine nochmalige Hydrolyse der Spaltprodukte (35):



[36]

3.1.2. gegen Ammoniak

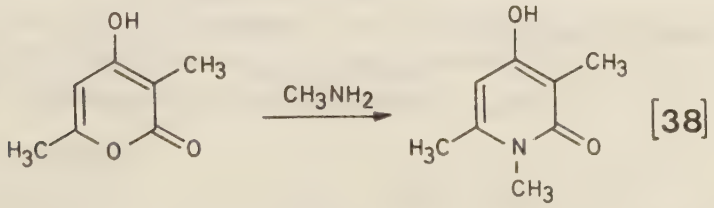
Das Einwirken von wässrigem konz. NH_3 bei 120° bewirkt eine Umlagerung der α-Pyrone zu den korrespondierenden α-Pyridonen (35). Die Reaktion (s. [37]) verläuft ähnlich wie bei den γ-Pyronen (35). Der Mechanismus der Reaktion wurde von PECHMANN folgendermaßen formuliert :



[37]

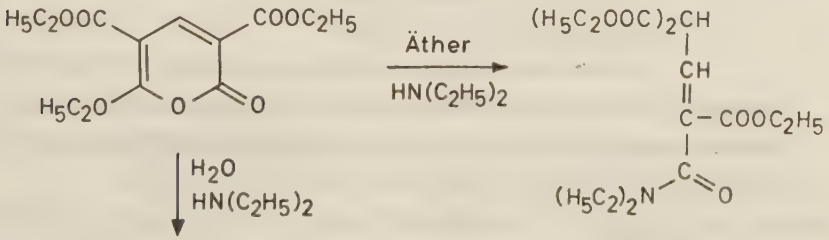
3.1.3. gegen Amine

Das Einwirken von primären Aminen (wässrige Methylaminlösung) liefert analog der α-Pyridonbildung N-substituierte α-Pyridone [38] (Lit. 39):



[38]

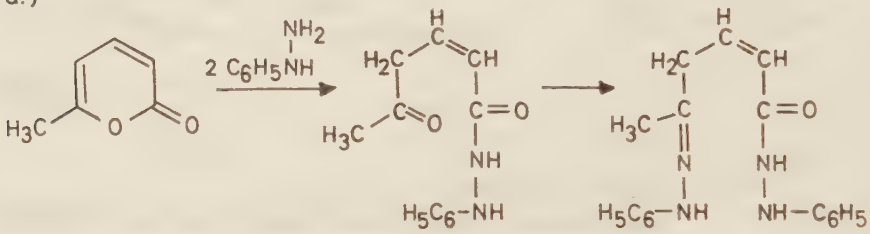
Sekundäre Amine reagieren unter Ringöffnung ; jedoch ohne anschließende Cyclisierung (35) :



$H_5C_2OOC-CH=CH-CH(COOC_2H_5)$

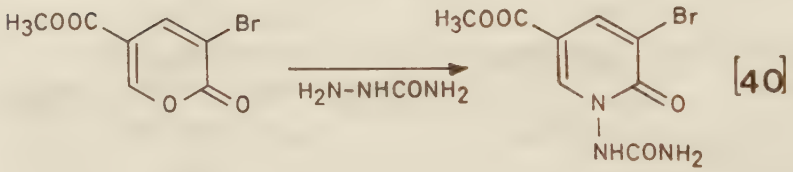
Phenylhydrazine (a.) oder Semicarbazide (b.) reagieren ebenfalls unter Ringspaltung (35, 40). Mit Phenylhydrazinen werden Phenylhydrazide [39] und mit Semicarbaziden N-substituierte α-Pyridone [40] gebildet :

a.)



[39]

b.)

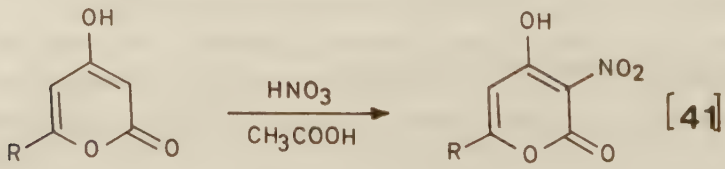


[40]

3.2. Verhalten gegen Säuren

3.2.1. gegen Salpetersäure

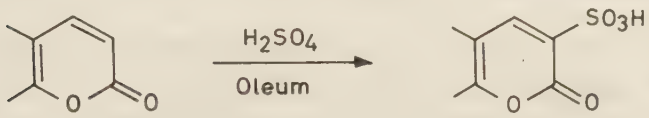
4-Hydroxy-6-phenyl-α-pyrone lassen sich in Gegenwart von Essigsäure mit rauchender Salpetersäure in 3-Stellung nitrieren. Es entstehen dabei 3-Nitro-4-hydroxy-6-phenyl-α-pyrone (Verbindung [41], Lit. 41) :



[41]

3.2.2. gegen Schwefelsäure

Bei der Umsetzung von 5,6-Dimethyl-α-pyron mit Oleum und anschließender Neutralisation mit Bariumcarbonat entsteht die analoge Verbindung [42] wie bei der Nietrierung (42) :

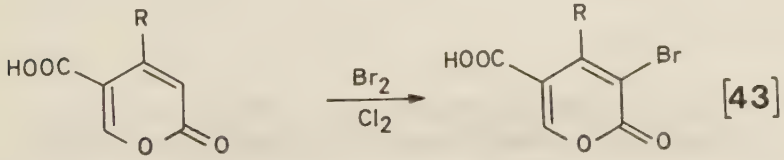


[42]

3.3. Verhalten gegen Halogene

3.3.1. gegen Brom (Chlor)

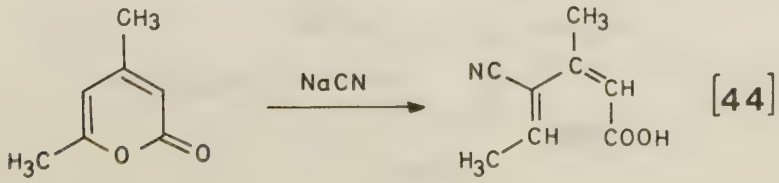
Die Halogenierung (s. Verbindung [43]) gelingt sowohl mit Brom als auch mit Chlor. Die Reaktion scheint mehr eine Substitutions- als Additionsreaktion zu sein (35) :



[43]

3.3.2. gegen Cyanide

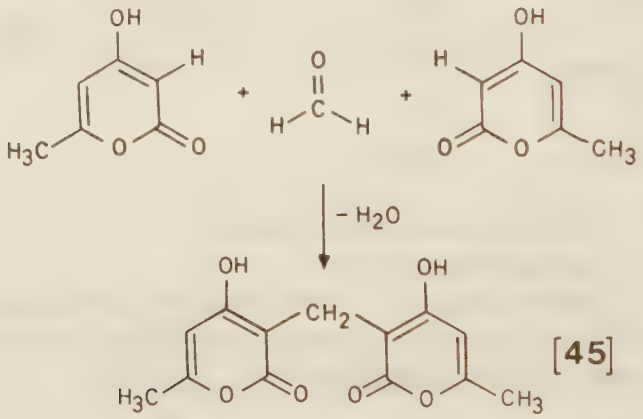
α-Pyrone geben bei Behandlung mit NaCN in Dimethylformamid (44) die entsprechenden Cyano-Verbindungen ; z.B. gibt 4,6-Dimethyl-α-pyron unter Ringöffnung 5-Cyano-3-methyl-sorbinsäure [44] :



[44]

3.4. Kondensation des Triacetsäurelactons mit Formaldehyd

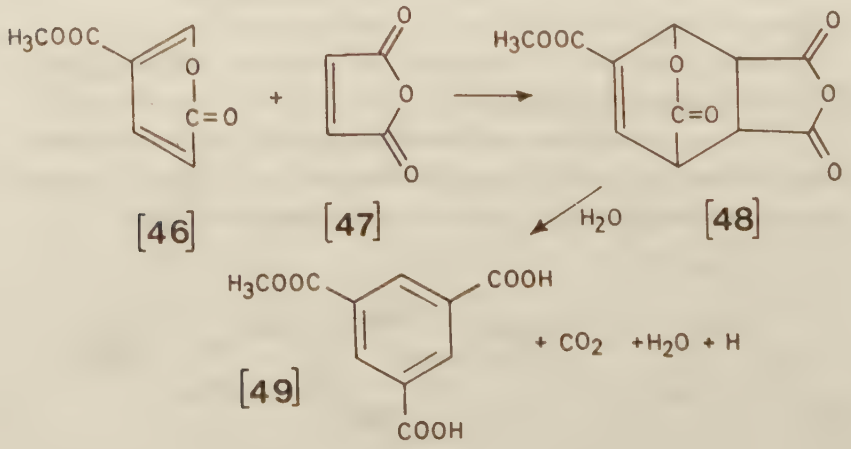
Die Kondensation von Triacetsäurelacton mit Formaldehyd gelingt durch einfaches Stehenlassen in wässriger oder alkoholischer Lösung (43) oder durch Erhitzen in Eisessig (40) :



[45]

3.5. Diels Alder Reaktion mit α-Pyronen

DIELS und ALDER (35) zeigten, daß Methylcumalat [46] mit Maleinsäureanhydrid [47] eine Diels-Alder-Reaktion gibt. (Verbindung : [48]). Bei der Hydrolyse entsteht ein Benzolderivat [49] :

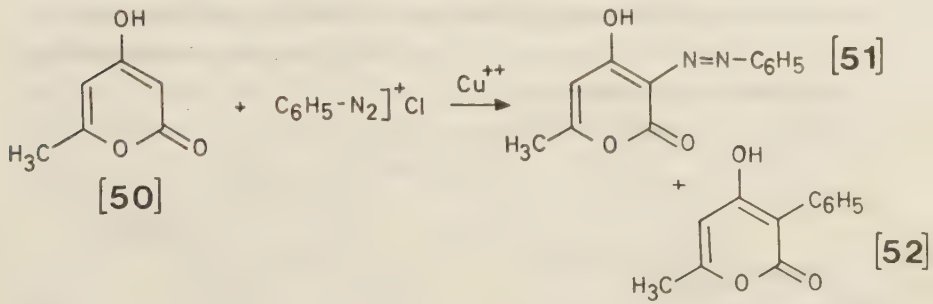


3.6. SUBSTITUTIONSREAKTIONEN IN 3-STELLUNG

Die Substitutiosreaktionen in 3-Stellung sind eingehend von K.-H. BOLTZE und K. HEIDENBLUTH (38) am Triacetsäurelacton (Verbindung [50]) beschrieben.

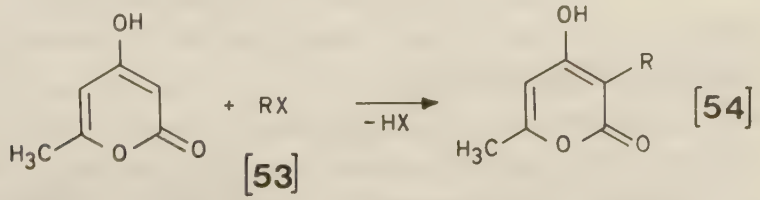
3.6.1. Meerwein-Schuster-Arylierung

Triacetsäurelacton [50] bildet mit Benzoldiazoniumchlorid in Anwesenheit von $CuCl_2$ das Benzolazotriacetsäurelacton [51] . Das 3-Phenylderivat [52] entsteht dabei zu 10 % :



3.6.2. Umsetzung mit Carbinolen und Aralkylhalogeniden

Die Umsetzung des Triacetsäurelactons mit Aryl- bzw. Aryl-alkyl-carbinolen [53 a] oder Aralkylhalogeniden [53 b] nach dem folgenden Schema führt durch Zusammenschmelzen der Komponenten zu den Verbindungen [54] :



a : X = OH ; R = $-CH-(C_6H_5)_2$ R = $-C-(C_6H_5)_3$

b : X = Cl ; R = $-CH_2-C_6H_5$ R = $-CH_2-C_{10}H_7$

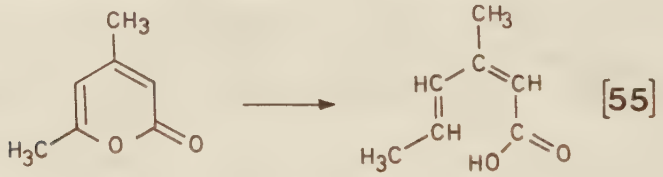
3.6.3. Friedel-Crafts-Reaktion

Aliphatische Säurehalogenide acylieren unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion ebenfalls die 3-Stellung des Triacetsäurelactons (38). So gibt Acetylchlorid mit Triacetsäurelacton in Nitrobenzol bei Anwesenheit von $AlCl_3$ die Dehydracetsäure.

3.7. REDUKTION VON α-PYRONEN

3.7.1. mit komplexen Metallhydriden

Das Enol-Lacton-System der α-Pyrone reagiert mit Metallhydriden unter Ringöffnung an der Position 6 und gibt ein Carboxylat-Anion. So bildet 4,6-Dimethyl-α-pyron mit $LiAlH_4$ in Aethanol ß-Methylsorbinsäure **[55]** (45):



[55]

Ausführliche Angaben findet man unter (46). So wird 4,6-Dimethyl-α-pyron von $LiAlH_4$ und $LiBH_4$ in Tetrahydrofuran zu ß-Methylsorbinsäure reduziert. Die Reduktion gelingt jedoch nicht mit $NaBH_4$. 4-Methoxy-6-methyl-α-pyron wird mit $LiAlH_4$ zu ß-Methoxysorbinsäure reduziert.

3.7.2. mit Palladium / Kohle

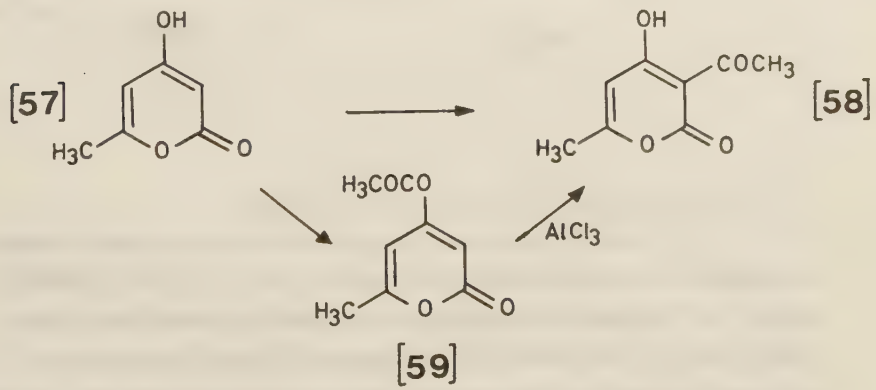
4,6-Dimethyl-α-pyron wird mit Palladium / Kohle in Aethanol zu dem entsprechendem Tetrahydroderivat **[56]** reduziert (75 Minuten / 50-60 atm. Lit. 47):

[56]

3.8. Acetylierung von α-Pyronen

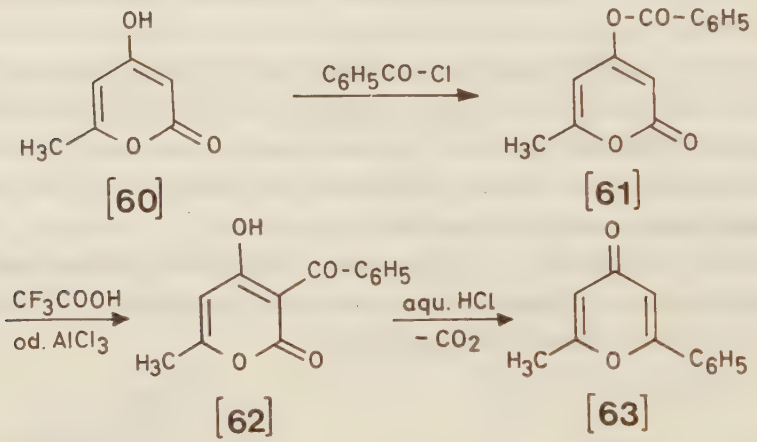
Über die Acetylierung von 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyron wurde erst kürzlich ausführlich berichtet (48). MARCUS, STEPHEN und CHAN fanden, daß bei der Acetylierung der 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyrone mit aliphatischen Säureanhydriden oder mit aliphatischen Säurechloriden in Trifluoressigsäure zuerst die entsprechenden Ester gebildet werden, welche sich dann in Abhängigkeit von der Natur der Acylverbindungen teilweise oder ganz in die 3-Acyl-α-pyrone umlagern. Mit aromatischen Säurechloriden in Pyridin oder Trifluoressigsäure wurden nur die korrespondierenden Ester erhalten. Diese Ester können mit $AlCl_3$ in die 3-Acylverbindungen umgewandelt werden.

Bei der Acetylierung von [57] mit einem Überschuß an Säureanhydrid und Säurechlorid in Gegenwart von einer Spur Schwefelsäure als Katalysator wird die Verbindung [58] gebildet :



Erhitzt man die Verbindung [57] mit Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Acetylchlorid, so erhält man ein Gemisch von [58] und [59]. Gute Ausbeuten von [59] erhält man beim Erhitzen von [57] mit einem Mol Essigsäureanhydrid in Toluol in Gegenwart von Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Pyridin als Katalysator (48). Verbindung [58] erhält man ebenfalls in Gegenwart von Kaliumacetat, Pyridin oder Zinkstaub als Katalysator (27).

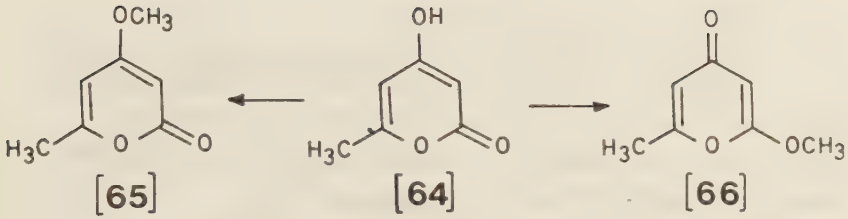
Verbindung [60] reagiert mit einem Äquivalent Benzoylchlorid unter Bildung von [61] , kann jedoch bei längerem Kochen in Trifluoressigsäure in [62] umgewandelt werden. Beim Kochen von [62] mit konz. Salzsäure wird [63] (2-Phenyl-6-methyl-4-pyron) gebildet.

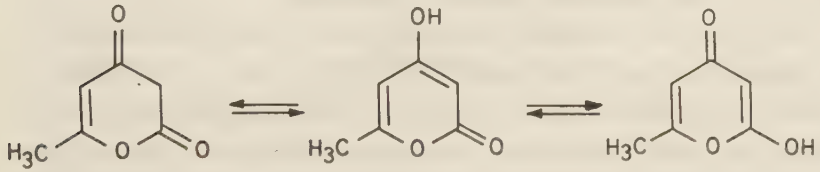


3.9. Methylierung von α-Pyronen

Über die Methylierung der α-Pyrone gibt es in der Literatur verschiedene sich widersprechende Angaben (49, 50, 51, 52). HERBST, MORS, GOTTLIEB und DJERASSI (52) stellten in ausführlichen Untersuchungen fest, daß bei der Methylierung von Triacetsäurelacton und 6-Phenylderivaten mit Diazomethan ein Gemisch von 2-Methoxy-γ-pyronen und 4-Methoxy-α-pyronen entsteht. Sie bestätigten damit die Ergebnisse der polnischen Arbeitsgruppe (49, 50).

Bei der Methylierung von Triacetsäurelacton [64] mit Diazomethan in ätherischer Lösung entsteht ein Gemisch von 6-Methyl-4-methoxy-α-pyron [65] und 6-Methyl-2-methoxy-γ-pyron [66] , welches durch das Formelschema verdeutlicht wird :





Im Gegensatz dazu geben α-Pyron-Derivate bei der Methylierung mit Dimethylsulfat in Aceton und Aethanol nur die 4-Methoxy-Verbindungen (53).

4. SPEKTRENDISKUSSION

4.1. Massenspektren

Sehr ausführliche Untersuchungen über die Fragmentierung der monocyclischen α-Pyrone wurden von NAKATA, HIRATA und TAMEMATSU (54) durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit soll nur die Fragmentierung zweier Beispiele wiedergegeben werden :

Schema 1 zeigt die Aufspaltung von 4-Methoxy-6-methyl-α-pyron,

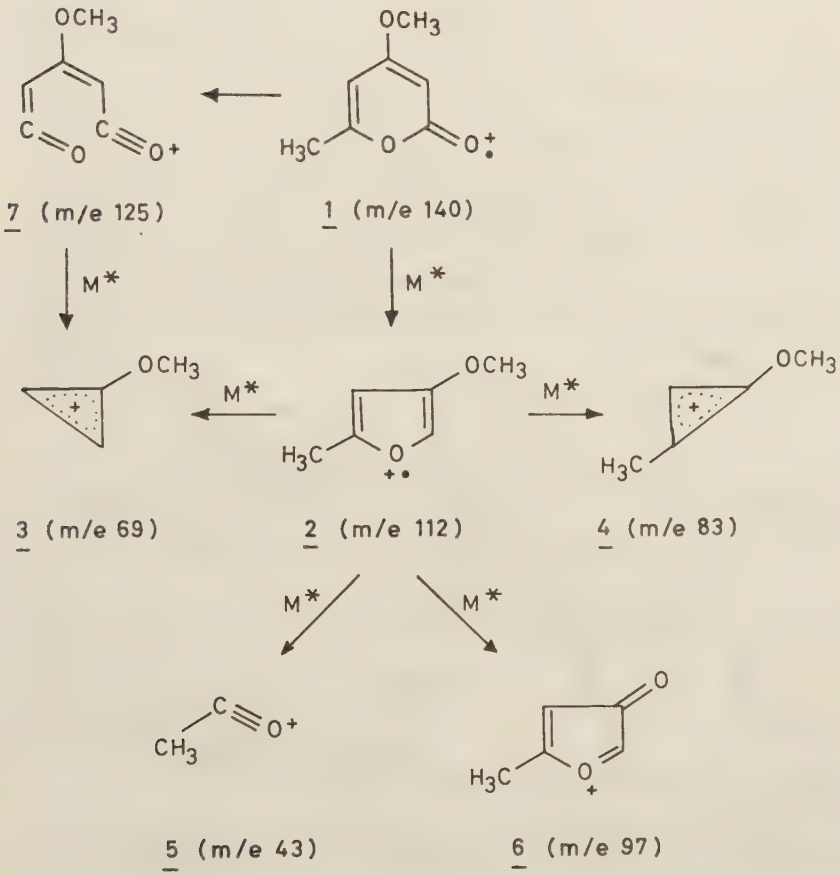
Schema 2 die von 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyron.

Im Schema 1 ist der wichtigste Schritt der Austritt von Kohlenmonoxid vom Molekülion 1 (m/e = 140) zum Furanderivat 2 (m/e = 112). Dieser Schritt wurde bisher bei allen untersuchten α-Pyronen beobachtet. Das Furanderivat 2 bildet dann die beiden stabilen Cyclopropenyl-Kation-Bruchstücke 3 (m/e = 69) und 4 (m/e = 83). Ein ähnlicher Spaltungsschritt führt zum Acetyl-Kation 5 (m/e = 43). Eine andere Fragmentierung des Furans 2 stellt der Verlust des Methylradikals dar. Das erhaltene Bruchstück ist das Ion 6 (m/e = 97). Außer diesen Bruchstücken tritt noch ein um 15 ME verminderter Molekülion-"peak" 7 (m/e = 125) auf. Von diesem wiederum scheint der Verlust von zweimal CO (56 ME) wahrscheinlich zu sein. Bewiesen wird diese Fragmentierung durch "peak" 3 (m/e = 69). (Die wichtigsten Bruchstücke sind durch das Vorhandensein metastabiler "peaks" bestätigt : Lit. 54).

NAKATA, HIRATA und TAMEMATSU (54) untersuchten eine große Anzahl verschieden substituierter α-Pyrone. Sie stellten fest, daß bei allen Derivaten der Austritt von Kohlenmonoxid zur Bildung der Furanderivate erfolgte, und von diesen dann die Bildung der Cyclopropenyl-Kationen ausging.

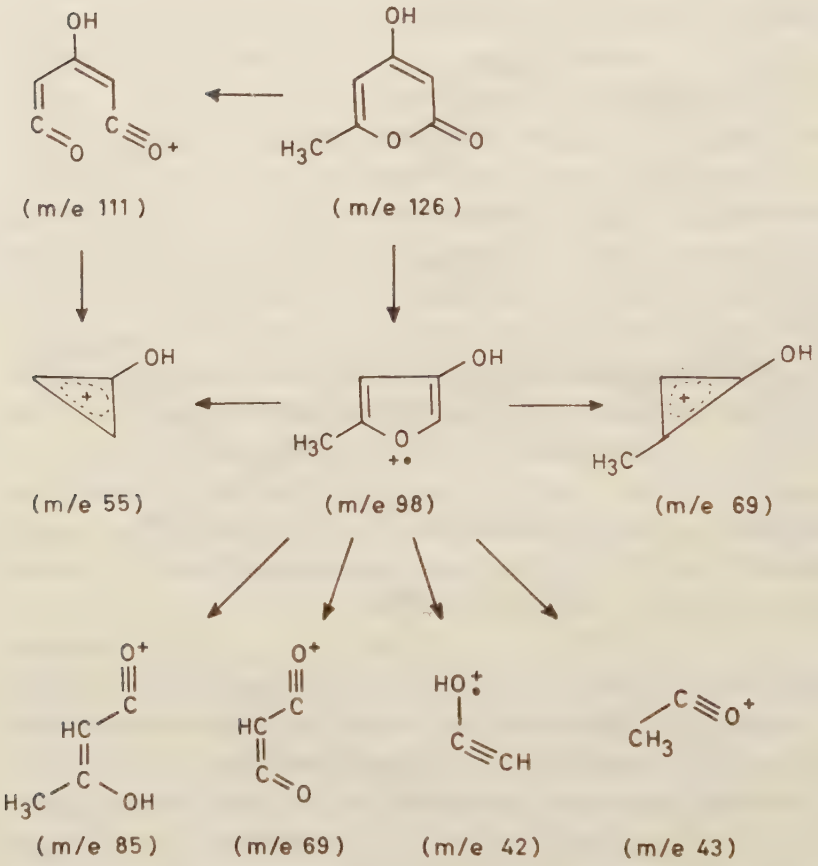
Die Einführung einer OH-Gruppe am C-Atom-4 verändert die Fragmentierung nicht wesentlich. Die wichtigsten Bruchstücke sind in Schema 2 wiedergegeben. Die charakteristischen Bruchstücke sind durch Versuche mit deuterierten Derivaten bestätigt (54).

Fragmentierung von 4-Methoxy-6-methyl-α-pyron



Schema 1 :

Fragmentierung von 4-Hydroxy-6-methyl-α-pyronen



Schema 2 :

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Formulierung des Furanringes die Bruchstückbildung einleuchtend wiedergibt. PIRKLE und DINES (55) beschäftigten sich am Beispiel des α-Pyrons mit der Struktur des Radikal-Kations (M-CO) und kommen zu dem Schluß, daß eine Furan-ähnliche Struktur für das M-CO-Radikal-Kation mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist. Die Isotopen-Untersuchungen ergaben zwar gleiche Bruchstückbildung, ließen jedoch aus symmetrischen Überlegungen eine Furanstruktur nicht zu. PIRKLE und DINES (55) geben zwei Alternativlösungen an, die jede für sich diskutiert wird. Die Arbeit schließt jedoch mit keinem endgültigen Strukturvorschlag. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll jedoch nicht weiter auf dieses Problem eingegangen werden, besonders da die Bruchstückbildung durch den Furanring recht gut erklärt wird.

4.2. NMR-Spektren

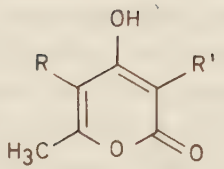
Über die NMR-Spektren der 4-Hydroxy-α-pyrone ist an dieser Stelle nicht viel zu sagen, da die Spektren sehr einfach sind und keine aufgespaltenen Signale aufweisen. Eine Spektrendiskussion befindet sich außerdem im Hauptteil der Arbeit (s. D., 1.2.1., S. 69.).
NMR-Daten von 4-Hydroxy-6-phenyl-α-pyronen sollen hier nicht erläutert werden (ausführliche Lit. : 48).

4.3. IR-Spektren

Die Zuordnung der charakteristischen Banden von α-Pyronen bereitete lange Zeit Schwierigkeiten, da verschiedene α-Pyrone leicht in die γ-Pyrone umgelagert werden können. Noch in neuerer Zeit wurden sich wiedersprechende Ergebnisse veröffentlicht. So sollen hier nur die wichtigsten Tatsachen erläutert werden (Tabelle 2). BOLTZE und HEIDENBLUTH (38) stellten fest, daß ein wesentlicher Einfluß der Substituenten auf die Lage der Carbonylbande nicht festzustellen ist. Die Alkyl- und Arylreste in 3-Stellung zeigen nur einen geringen hypsochromen Effekt, die Carbonylgruppe in 5-Stellung ebenfalls nur einen geringen bathochromen Effekt.

I : R = $-COOC_2H_5$
II : R = -COOH
III : R = -H

[67]



4-Hydroxy-α-pyron-Derivate (Lit. 38):

Vbdg.	R'	Ester-C=O	α-Pyron-C=O	Ring schwingung
I	C_2H_5-	1736	1686	1562
	C_6H_5-	1742	1686	1570
	C_6H_5-CH_2-	1742	1689	1570
II	C_6H_5-	1721	1684	1560
III	H-	--	1695	1572
	C_2H_5-	--	1698	1595
	C_6H_5-	--	1709	1587

Tabelle 2 :

Nach R.H. WILEY und C.H. JARBOE (51) liegt die Absorptionsbande des Ringcarbonyls der α-Pyrone bei 1720 cm^{-1}; die in Tabelle 2 beschriebenen Triacetsäurelacton-Derivate absorbieren zwischen 1684 und 1709 cm^{-1}. Übereinstimmende Werte gibt auch die folgende Tabelle (Tabelle 3) wieder, die aus Pflanzen isolierte α-Pyron-Derivate enthält.

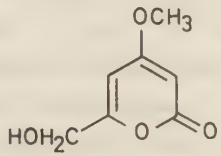
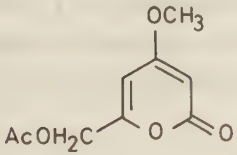
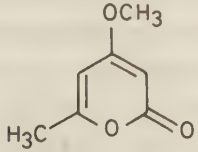
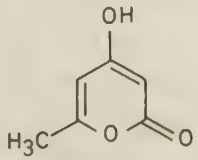
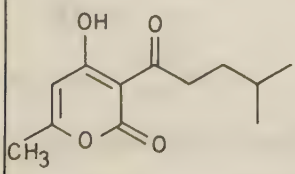
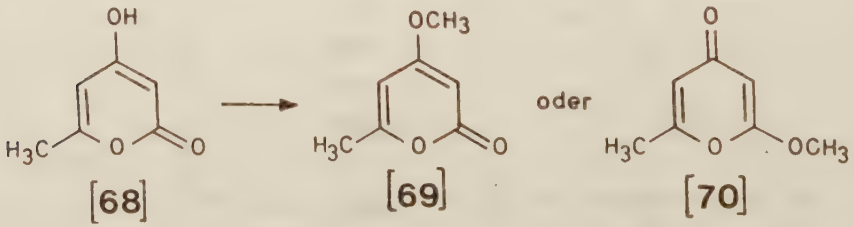
Verbindung	Absorption im C=O- und C=C-Bereich (cm^{-1})	Literatur
	1720 1700 1640 1570	29
	1735 1720 1700 1650 1570	29
	1715 1700 1640 1560	29
	1715 1700 1640 1560	37
	1715 1639 1555	28

Tabelle 3 :

Weitere ausführliche IR-Untersuchungen über α-Pyrone wurden von WILEY und ESTERLE (56) an 4-Methyl-6-alkyl-α-pyronen durchgeführt. Die 4-Methyl-6-alkyl-α-pyrone zeigen charakteristische Absorption im Bereich von 1730-1736 cm^{-1}; 1634-1647 cm^{-1}; 1560-1567 cm^{-1}; 1140-1220 cm^{-1} und im Bereich von 840 cm^{-1}. Die erste Bande ist die C=O-Valenzschwingungsbande, die typisch für die α-Pyrone ist. Die Banden zwischen 1640-1560 cm^{-1} sind C=C-Valenzschwingungsbanden, die ebenfalls typisch für α-Pyrone sind. Die drei Banden zwischen 1140 und 1220 cm^{-1} sind C-O-Valenzschwingungen. Die Bande im Bereich von 840 cm^{-1} ist sehr charakteristisch für die Stoffgruppe der 4-Methyl-6-alkyl-α-pyrone, da sie die C-H-"out of plane"-Schwingung einer CH-Ringgruppe anzeigt. (Sie entspricht etwa dem 1, 3, 5-trisubstituiertem Benzol : 835 cm^{-1}). Ausführliche IR-Daten dieser Stoffgruppe finden sich bei WILEY und ESTERLE (56).

4.4. UV-Spektren

Auch hier findet man, wie bei den IR-Spektren in der älteren Literatur teilweise sich wiedersprechende Ergebnisse. Diese dürften auf das Vorliegen zweier tautomerer Strukturen (α-Pyron und γ-Pyron) zurückzuführen sein. So bildet das Triacetsäurelacton **[68]** zwei Methyläther : mit α-Pyron- **[69]** und mit γ-Pyron-Struktur **[70]** (57, 58), wobei das γ-Pyron-Spektrum hypsochrom verschoben ist.



[68] **[69]** **[70]**

$\lambda_{max.}$ = 283 nm $\lambda_{max.}$ = 280 nm $\lambda_{max.}$ = 240 nm

Die folgende Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die UV-Absorptionsmaxima der 4-Hydroxy-α-pyrone **[71]** :

Vbdg.	Substituenten	$\lambda_{max.}$ (nm)	ε / lg ε	Lit.
1.	R^1= $-CH_2OH$ R^2= $-CH_3$	280	ε = 7033	29
2.	R^1= $-CH_2O$-Ac R^2= $-CH_3$	280	ε = 5199	29
3.	R^1= $-CH_3$ R^2= -H	280 283	ε = 7404 ε = 6000	37 52, 57, 58
4.	R^1= $-CH_3$ R^2= $-CH_3$	280 280	ε = 5879 ε = 6300	29 57
5.	R^1= $-CH_3$ R^2= $-CO-CH_3$	294	ε = 6890	57
6.	R^1= $-CH_3$ R^2= -H R^3= $-C_2H_5$	290	lg ε 3, 92	59
7.	R^1= $-CH_3$ R^2= -H R^3= $-CO-CH_3$	310	lg ε 4, 05	59
8.	R^1= $-CH_3$ R^2= -H R^3= $-CH_3$	288	ε = 8300	27
9.	R^1= $-CH_3$ R^2= $-CH_3$ R^3= $-CH_3$	297	---	27

Fortsetzung der Tabelle
siehe Seite 48 .

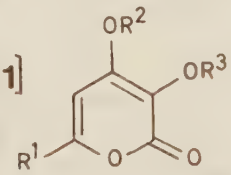
Fortsetzung der Tabelle :

10.	R^1= $-CH_3$ R^2= $-CO-CH_3$ R^3= $-CH_3$	293	---	27
11.	R^1= $-CH_3$ R^2= -H R^3= $-CO-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$	310	ε = 12630	28

Tabelle 4 :

Für die Tabelle 4 gilt die Verbindung

[71]

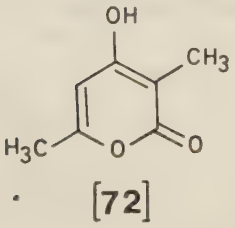


Das Auffallendste in der Tabelle 4 ist die bathochrome Verschiebung nach der Acetylierung (Verbindung 3 → 5 und Verbindung 8 → 10), die schon von E.A. CHANDROSS und P. YATES (57) beschrieben worden ist. Eine Erklärung hierfür könnte sein, daß durch Acetylierung ein vinyloges Säureanhydrid gebildet wird. Säureanhydride zeigen im Gegensatz zu den korrespondierenden Säuren eine bathochrome Verschiebung (s. Tabelle 5) :

Verbindung	$\lambda_{max.}$ (nm)	Literatur
Phthalsäure Phthalsäureanhydrid	274 und 281 251 und 288	60
Essigsäure Essigsäureanhydrid	204 217	60
Maleinsäure Maleinsäureanhydrid	209 278	60

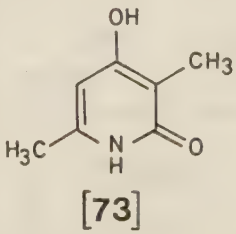
Tabelle 5 :

Weiterhin wurden die Absorptionsmaxima der α-Pyrone [72] und Pyridone [73, 74] verglichen (27):



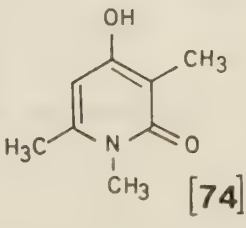
[72]

$\lambda_{max.}$ = 288 nm
ε = 8300



[73]

$\lambda_{max.}$ = 288 nm



[74]

$\lambda_{max.}$ = 288 nm

Es zeigte sich, daß die Verbindungen die gleichen Maxima besaßen.
Als Letztes wurde das Verhalten der α-Pyrone und Pyridone in alkalischer Lösung beobachtet. Tabelle 6 zeigt, daß beide Stoffgruppen in alkalischer Lösung eine geringe bis starke hypsochrome Verschiebung erleiden :

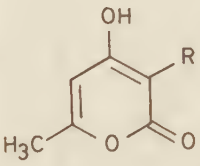
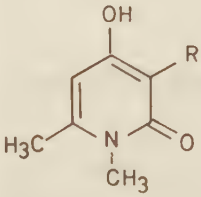
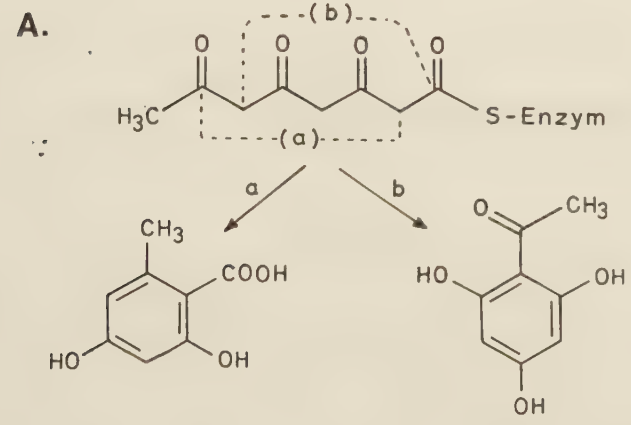
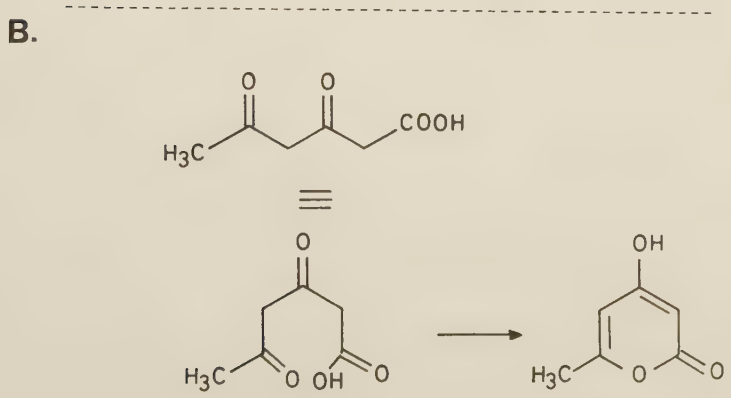
Grundkörper	R	$\lambda_{max.}$ (nm)	+NaOH $\lambda_{max.}$ (nm)	Lit.
	-H	283 lg ε 3, 78	278 lg ε 3, 84	59
	$-C_2H_5$	290 lg ε 3, 92	289 lg ε 3, 98	59
	$-COCH_3$	310 lg ε 4, 05	294 lg ε 3, 91	59
	-H	282 lg ε 3, 81	---	59
	$-CH_3$	288	279	27
	$-C_2H_5$	287 lg ε 3, 87	279 lg ε 3, 86	59

Tabelle 6 :

5. Biogenese von α-Pyronen

Über die Bildung des α-Pyron-Ringes aus dreimal Acetat-Einheiten dürfte nach den Untersuchungen von T. MONEY, F.W. COMER, G.R.B. WEBSTER, I.G. WRIGHT und A.J. SCOTT (61) kein Zweifel mehr bestehen. Die Bildung erfolgt analog der Biosynthese der Aromaten nach Art einer Aldol-Addition (a) oder Claisen-Kondensation (b) aus einer ß-Polyketon-Kette (z.B. CH_3-$(CO\text{-}CH_2)_n$-CO-R ; n ≥ 2) :





EIGENE UNTERSUCHUNGEN :

HAUPTTEIL

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

H A U P T T E I L

A. Chromatographische Bestimmung und Isolierung der Verbindungen He"a", He"b", He"c", He"d" und He"e" aus den oberirdischen Teilen von HELICHRYSUM ITALICUM

G. DI MODICA und S. TIRA (7) berichteten 1963 über den chromatographischen Vergleich der Pigmente aus Helichrysum italicum, Antennaria dioica, Leontopodium alpinum und Gnaphalium luteum album. Die Untersuchungen von Helichrysum italicum G. Don (= H. angustifolium DC) sollten mit der Prüfung beginnen, ob ein oder mehrere Flavone in ausreichender Konzentration in der Pflanze enthalten sind. Weiterhin sollten auch andere, in Vorversuchen dünnschichtchromatographisch nachgewiesene, Stoffe isoliert und identifiziert werden. Zu diesem Zweck wurde die nicht geschnittene Droge in Blüten (Anteil A) und Stengel mit Blättern (Anteil B) geteilt und nach dem Zerkleinern erschöpfend mit Petroläther extrahiert. Die Extrakte wurden zwischen Petroläther und Aethanol-Wasser (60%ig) verteilt und die Hypophase nach Einengen und Aufnehmen in Chloroform auf Kieselgel F Woelm DC in dem Laufmittel Benzol / Aceton (9 : 1) chromatographiert. Anschließend wurde das Chromatogramm mit 1%iger methanolischer Eisen-III-chloridlösung angesprüht. Das Chromatogramm der beiden Extrakte (Anteil A und B) zeigte, daß in den Blüten die gleichen Inhaltsstoffe wie in den Stengeln mit Blättern enthalten sind.
Tabelle 7 zeigt das Aussehen des Chromatogramms. Zur Isolierung dieser Verbindungen wurde die DC-Trennungstechnik in den präparativen Maßstab übertragen. Wie im Versuchsteil näher beschrieben, wurde Säulenchromatographisch mit Kieselgel Woelm als Adsorbens und Benzol / Aceton (97 : 3) als Fließmittel gearbeitet. Die gleichen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt. Die Reinsubstanzen wurden entweder direkt durch Umkristallisieren (Verbindung He"c") oder nach

präparativer Trennung an DC-Platten erhalten. Die Ausbeuten sind in Tabelle 8 angegeben.

Arbeits-bezeichnung	Blüten	Stengel m. Blättern	R_f	1 % ige methanol. $FeCl_3$-Lösung
He"a"	+	+	0, 2	rötlich braun (schwach)
He"b"	+	+	0, 35	rötlich braun
He"c"	+	+	0, 3	blauviolett
He"d"	+	+	0, 6	grün
He"e"	+	+	0, 43	keine Farbe

Tabelle 7 : DC-Prüfung der Chloroform-Extrakte und Nachweis der Verbindungen He"a" - He"e" auf Kieselgel F Woelm DC, Fließmittel Benzol / Aceton (9 : 1)

Arbeitsbe-zeichnung	Ausbeute % auf luftgetrockn. Droge	Schmelz-punkt (°C)
He"a"	0, 006	172-174
He"b"	0, 0025	217
He"c"	0, 02	182-184
He"d"	0, 002	172-174
He"e"	0, 0005	151

Tabelle 8 : Ausbeuten und Schmelzpunkte der isolierten Verbindungen He"a" - He"e"

B. Ein Flavon aus Helichrysum italicum

1. Verbindung He"d"

1.1. Isolierung der Verbindung He"d"

Wie im Versuchsteil näher beschrieben, wurden die zusammengehörigen Fraktionen vereinigt und eingeengt. Da die entsprechenden Fraktionen die Verbindung He"d" erstens nicht in genügend reiner Form und zweitens nicht in ausreichender Konzentration enthielten, gelang es anfangs nicht, die Verbindung kristallin zu erhalten. Nach präparativer DC-Trennung an Kieselgel Woelm mit dem Laufmittel Benzol / Aceton (95 : 5) konnte die Verbindung He"d" rein erhalten werden. Sie kristallisiert aus Methanol / Chloroform in Form gelb oranger Tafeln (Schmelzpunkt 172-174°).

1.2. Identifizierung der Verbindung He"d"

1.2.1. Spektroskopische Methoden

Da die Verbindung He"d" nur in geringer Konzentration in der Pflanze vorkommt, konnte ich mich nur auf die wichtigsten Reaktionen beschränken. Es wurden das UV-, IR- und das Massenspektrum angefertigt.

Die Absorptionsmaxima des UV-Spektrums (Abb. 1) liegen bei den Wellenlängen : $\lambda_{max.}$ 274 nm (lg ε 4, 5) und $\lambda_{max.}$ 352 nm (lg ε 3, 8), d. h. das Spektrum zeigt einen für B-Ring unsubstituierte Flavone typischen Verlauf.

Aus dem Massenspektrum (Abb. 2) konnte durch die Bruchstücke von m/e = 105 (Benzoyliumion) und m/e = 77 (Phenylion) ein zusätzlicher Beweis dafür gefunden werden, daß der B-Ring unsubstituiert ist.

Aus dem IR-Spektrum (Abb. 3) konnten einige weitere Hinweise für die Struktur der Verbindung entnommen werden : Die Bande bei 850 cm^{-1} ist für eine C-H-Deformationsschwingung bei 1, 4-Pyronen (62) charakteristisch. Die Streckungsbande bei 1319 cm^{-1} kann der C-O-C-Gruppierung zugeordnet werden. Die Banden bei 1640-1646 cm^{-1} deuten auf eine Carbonylbande. Für einen aromatischen Charakter der

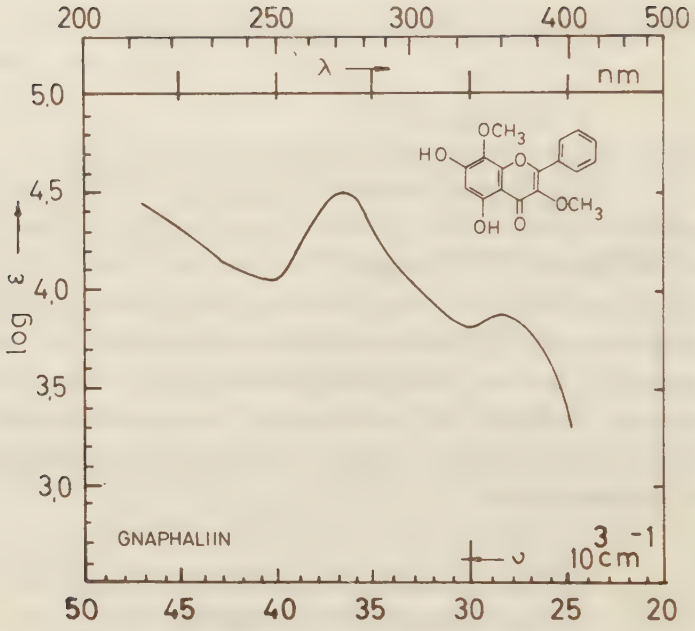


Abb. 1 :

UV-Spektrum der Verbindung He"d" (in Methanol)

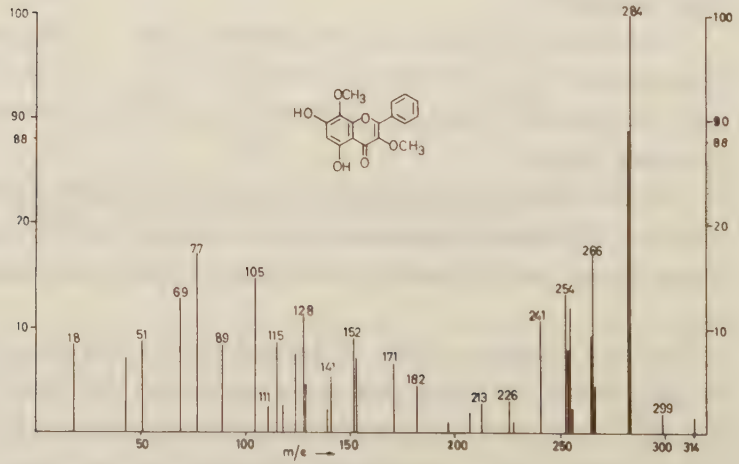


Abb. 2 :

Massenspektrum der Verbindung He"d"

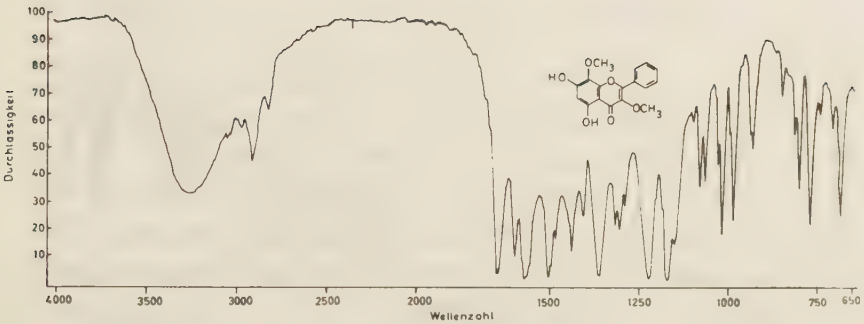


Abb. 3 :

IR-Spektrum der Verbindung He"d" (KBr Preßling)

Verbindung sprechen die Banden bei 682 cm^{-1} und bei 768 cm^{-1} sowie bei 1502 cm^{-1} und bei 1596 cm^{-1}. Die CH-Deformationsschwingungen bei 682 cm^{-1} und 768 cm^{-1} lassen außerdem noch einen monosubstituierten Aromaten vermuten. Die Bande bei 3270 cm^{-1} deutet auf eine freie OH-Gruppe hin, die evtl. auch chelatisiert sein kann (breite Chelatbande von 2600-3500 cm^{-1}).

Die bisherige Spektrendiskussion läßt noch keine Schlüsse über die Struktur der Verbindung zu. Bei der Strukturaufklärung dieser Verbindung kam ein glücklicher Umstand zu Hilfe, der es ermöglichte, mit Hilfe der vorhandenen Daten die zunächst nur wahrscheinliche Strukturformel zu beweisen. OHLENDORF (3) isolierte aus Gnaphalium obtusifolium eine Verbindung (Gn), die er Gnaphaliin nannte. Es handelt sich hierbei um 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavon. Die Verbindung besitzt das gleiche Molekulargewicht (314) und zeigt auch die gleichen charakteristischen Massenpeaks. Das UV-Spektrum der beiden Substanzen stimmte ebenfalls überein. Um auch noch die letzten Zweifel zu beseitigen, wurde ein IR-Überlagerungsspektrum*) angefertigt, welches zeigte, daß die beiden Substanzen identisch sind (Abb. 4).

---

*) Ich danke Herrn Dr. OHLENDORF für die Überlassung einer Probe des aus Gnaphalium obtusifolium isolierten Gnaphaliins.

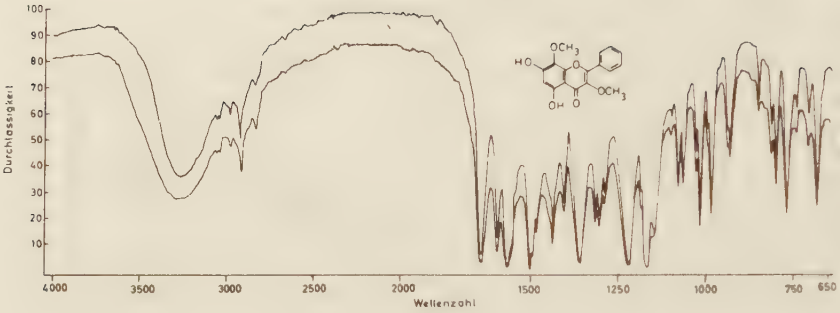


Abb. 4 :

IR-Überlagerungsspektrum von He"d" (oberes Spektrum) und Gnaphaliin (unteres Spektrum) aus Gnaphalium obtusifolium (KBr Preßling)

1.2.2. Mischschmelzpunkt und DC-Vergleich

Außer den spektroskopischen Vergleichen konnten noch Mischschmelzpunkte und DC-Vergleiche zur Identifizierung herangezogen werden. Die Verbindung He"d" zeigte mit dem natürlichen Gnaphaliin aus Gn. obtusifolium und dem synthetischen 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavon*) im Mischschmelzpunkt keine Depression. Die isolierte Verbindung He"d" wurde außerdem dünnschichtchromatographisch mit Gnaphaliin aus Gn. obtusifolium und mit synthetischem 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavon verglichen. Es ergaben sich keine Abweichungen. (Tabelle 10 und Tabelle 11, S. 106, im Versuchsteil).

---

*) Ich danke Herrn Prof. Dr. H. WAGNER für die Überlassung einer Probe des synthetischen 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavons.

C. Zwei Phthalide aus Helichrysum italicum

1. Verbindung He"c"

1.1. Isolierung der Verbindung He"c"

Die Verbindung He"c" befand sich in relativ größter Konzentration (0,02 %) in der Droge und konnte leicht durch Einengen der He"c"-haltigen Fraktionen und anschließendes Umkristallisieren aus Chloroform / Methanol rein in Form von farblosen Platten erhalten werden (Schmelzpunkt 182-184°). Außerdem wurde die Verbindung noch aus den Fraktionen, die auch noch He"e" enthielten, durch präparative DC-Trennung isoliert (Ausbeute dort 0,002 %).

1.2. Identifizierung der Verbindung He"c"

1.2.1. Spektroskopische Methoden

Die Elementaranalyse der Verbindung He"c" ergab folgendes Ergebnis :

Gef.: C 60,68 %, H 4,69 %

Daraus ließ sich die Summenformel $C_9H_8O_4$ (Ber.: C 60,0 %, H 4,48 %) ableiten, was wiederum durch das Massenspektrum (Moleku-

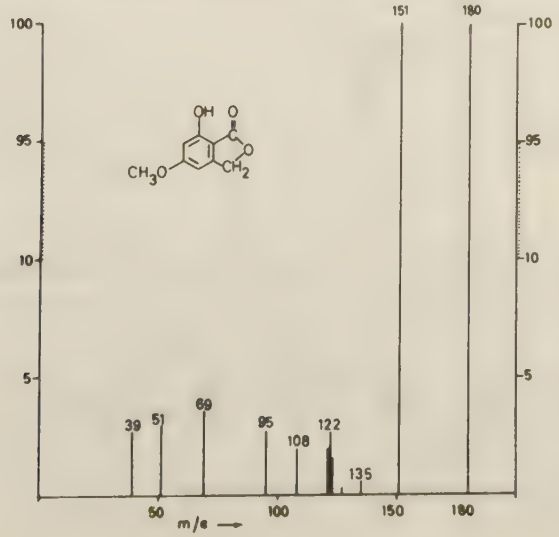


Abb. 5 :
Massenspektrum der Verbindung He"c"

largewicht : 180) gestützt werden konnte (Abb. 5). Mit Hilfe der Literatur (63) errechnen sich R = 6 Doppelbindungsäquivalente.

Im UV-Spektrum (Abb. 6) wies die Substanz zwei Maxima bei $\lambda_{max.}$ 255 nm (lg ε 4, 16) und $\lambda_{max.}$ 291 nm (lg ε 3, 61) auf. Im IR-Spektrum (Abb. 7) weist die Substanz zwei Absorptionsbanden im Hydroxylbereich (3390 cm^{-1}, 3490 cm^{-1}) und eine Chelatbande (2400-3300 cm^{-1}) auf. Weiterhin fällt die starke Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich (1690sh, 1702s, 1708s, 1718s, 1722s, 1735s, 1750sh) und eine Bande im "fingerprint"-Bereich (862 cm^{-1} ; 1, 2, 3, 5-tetrasubstituierter Aromat) auf. Für eine aromatische Struktur sprechen ebenfalls die Banden bei 3030 cm^{-1} und die Skelettschwingungen bei 1618 cm^{-1} und 1498 cm^{-1}. Dem NMR-Spektrum (Abb. 8) können weitere wichtige Daten entnommen werden. Die Verbindung He"c" besitzt zwei aromatische

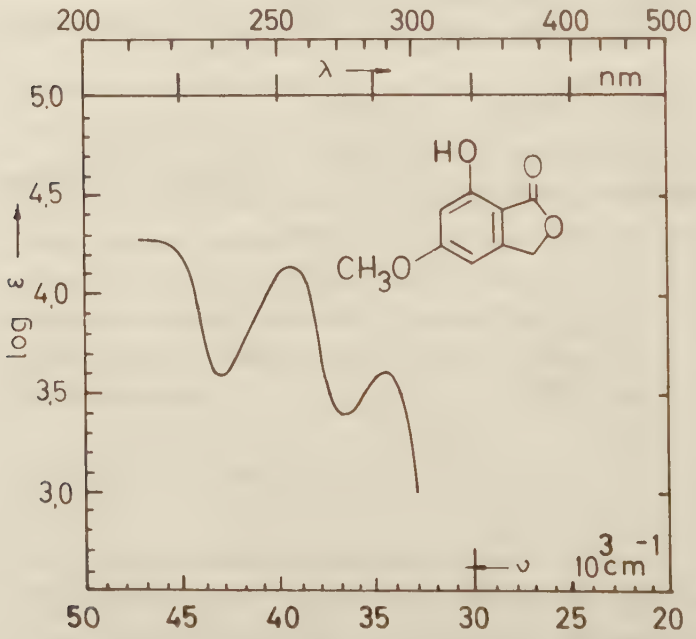


Abb. 6 :

UV-Spektrum der Verbindung He"c" (in Methanol)

Protonen (3, 4 ppm[τ], Multiplett 2 H), eine isolierte -CH_2-Gruppe (4, 83 ppm[τ], Singulett 2 H) und eine OCH_3-Gruppe (6, 2 ppm[τ], Singulett 3 H), die am Aromaten sitzen muß (6, 2 ppm[τ], theoretischer Wert).

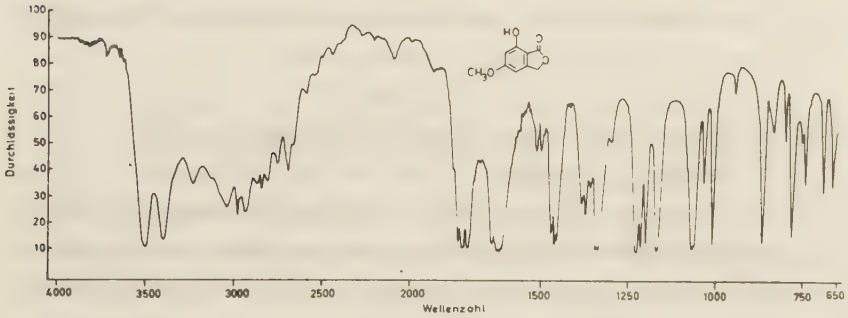


Abb. 7 :

IR-Spektrum der Verbindung He"c" (KBr Preßling)

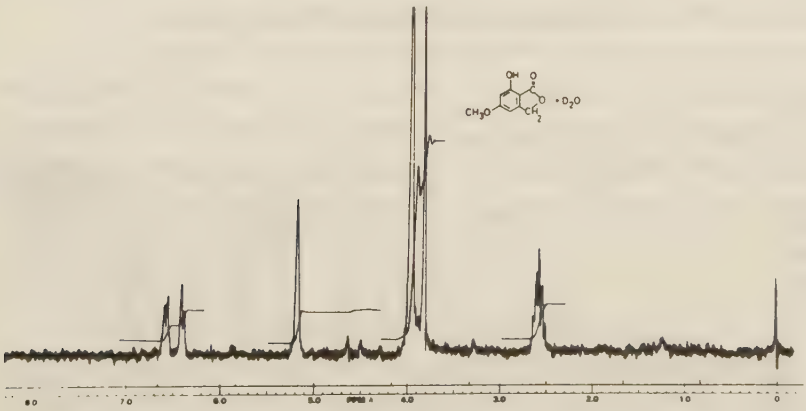


Abb. 8 :

60-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"c" (in DMSO d_6)

Die bisherige Spektrendiskussion läßt folgende Schlüsse zu :

1.) Die Substanz hat einen 1, 2, 3, 5-tetrasubstituierten Aromaten,

2.) der Aromat trägt eine OCH_3-Gruppe,

3.) die Substanz besitzt mindestens eine freie OH-Gruppe,

4.) im Molekül befindet sich eine Chelat-Gruppierung,

5.) der nicht zum Aromaten gehörende Teil muß eine C=O-Gruppe und eine isolierte $-CH_2$-Gruppe enthalten.

1.2.2. Chemische Methoden (Acetylierung und Methylierung)

Um die Anzahl der freien OH-Gruppen festzulegen, wurde die Verbindung He"c" mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert und mit Diazomethan methyliert. Die Substanz lieferte ein Monoacetylderivat und bei der Methylierung eine Verbindung mit zwei Methoxylgruppen (vorher besaß die Verbindung nur eine) im Molekül (massenspektrometrische Bestimmung und Nachweis durch das NMR-Spektrum (Abb. 12)). Nach der Acetylierung und Methylierung war die Chelatbande im IR-Spektrum (Abb. 9) verschwunden.

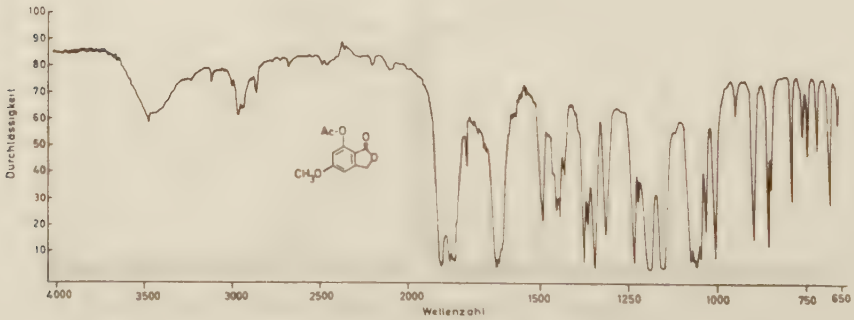


Abb. 9 :

IR-Spektrum der Verbindung He"c_{Ac}" (KBr Preßling)

Fasst man diese Tatsachen zusammen und berücksichtigt man den chemotaxonomischen Gesichtspunkt des Vorkommens von Phthaliden in

Helichrysum arenarium (64, 65), so kommt man zu dem Schluß, daß es sich bei der Substanz He"c" um ein Phthalid handelt. Die Schmelzpunkte des Acetats und des methylierten Produktes stimmen mit den Literaturschmelzpunkten (65) überein. Ebenfalls übereinstimmende Werte lieferten die UV-, IR-, MS- und NMR-Spektren. Somit handelt es sich bei der Verbindung He"c" um das 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid.

1.2.3. Mischschmelzpunkt und DC-Vergleich

Um auch noch die letzten Zweifel zu beseitigen, konnten noch ein Mischschmelzpunkt und ein dünnschichtchromatographischer Vergleich zur Identifizierung herangezogen werden. Die Verbindung He"c" zeigte mit dem aus Helichrysum arenarium isolierten 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid*) im Mischschmelzpunkt keine Depression. Die dünnschichtchromatographische Prüfung ergab ebenfalls keine Unterschiede (s. 7.5., S. 113 , im Versuchsteil).

2. Verbindung He"e"

2.1. Isolierung der Verbindung He"e"

Die Isolierung der Verbindung He"e" gelang analog der Verbindung He"d" erst durch präparative DC-Trennung an Kieselgel Woelm mit dem Laufmittel Benzol / Aceton (97 : 3) nach dreimaligem Entwickeln. Die Substanz befand sich nur in sehr geringer Konzentration (o, 0005 %) in der Droge, so daß nur 50 mg (aus insgesamt 10 kg Droge) isoliert werden konnten.

2.2. Identifizierung der Verbindung He"e"

Bei der Strukturaufklärung dieser Verbindung konnten die bei der Verbindung He"c" gewonnenen Erkenntnisse verwendet werden. Im Massenspektrum der Verbindung He"c" wurde eine Verunreinigung

*) Ich danke Herrn Prof. Dr. V. HEROUT für die Überlassung einer aus Helichrysum arenarium isolierten Probe 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid

mit dem Molekül-"peak" 194 beobachtet. Es erschien möglich, daß es sich hierbei um ein Homologes des 5-Methoxy-7-hydroxyphthalids (nur um eine Methylgruppe vermehrt) handeln könnte. Die isolierte Verbindung He"e" besaß das Molekulargewicht von 194 (Abb. 10)

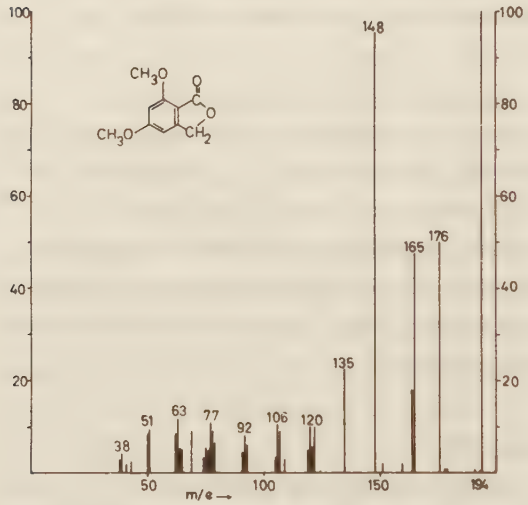


Abb. 10 :
Massenspektrum der Verbindung He"e"

Auch die beiden UV-Spektren der beiden Verbindungen (Abb. 11) waren fast gleich. Die Maxima lagen bei $\lambda_{max.}$ 256 nm (lg ε 4, 17) und bei $\lambda_{max.}$ 289, 5 nm (lg ε 3, 67).

Aus diesen Angaben ergab sich folgender Schluß : Bei der Verbindung He"e" mußte es sich um ein Phthalid handeln, das sich vom 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid nur um eine Methylgruppe unterscheidet. Die endgültige Identifizierung der Verbindung He"e" erfolgte leicht durch Vergleich mit dem Methylderivat von He"c".

Im NMR-Spektrum (Abb. 12) zeigte sich außer der zusätzlichen OCH_3-Gruppe (6, 14 ppm [τ] Singulett, 6 H) keine Abweichung. Die isolierte Methylengruppe (4, 83 ppm [τ] Singulett, 2 H) war ebenso vorhanden wie die beiden aromatischen Protonen (3, 4 ppm [τ] Multiplett, 2 H).

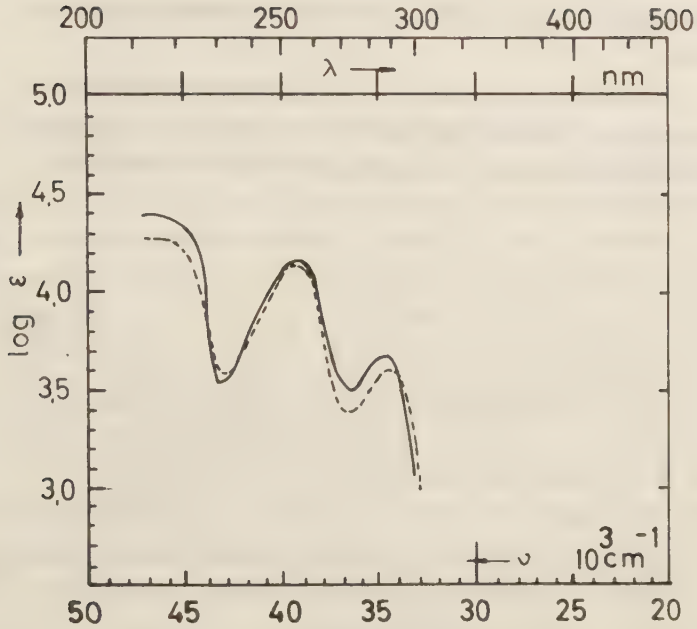


Abb. 11 :

UV-Spektrum der Verbindung He"c" (------; in Methanol)
UV-Spektrum der Verbindung He"e" (———; in Methanol)

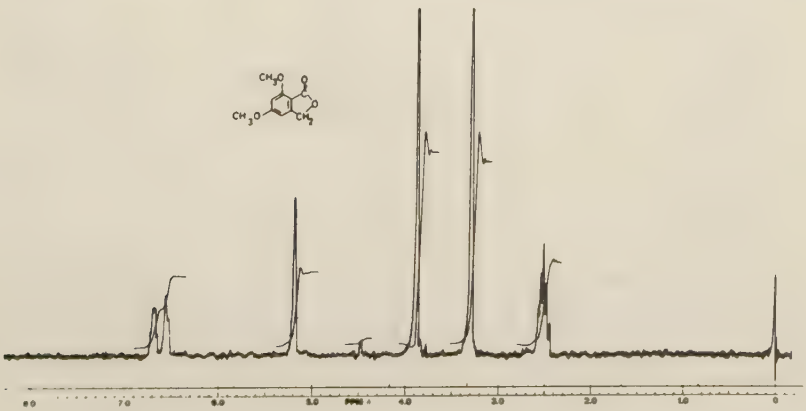


Abb. 12 :

60-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"e" (in DMSO d_6)

Auch das IR-Spektrum (Abb. 13) stimmte mit dem Methylderivat von He"c" überein.

Das vorliegende Beispiel zeigt das Vorkommen homologer Verbindungen in Pflanzen. Mit Hilfe der Spektren (IR-, MS-, UV- und NMR-) gelang die Identifizierung der Verbindung He"e" als 5, 7-Dimethoxyphthalid.

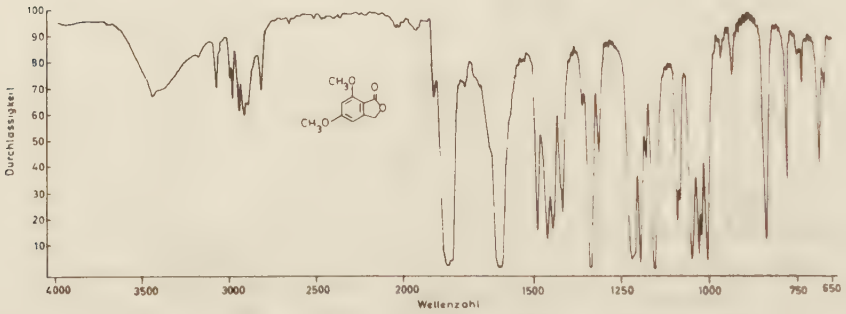


Abb. 13 :

IR-Spektrum der Verbindung He"e" (KBr Preßling)

D. Ein α-Pyron-Derivat aus Helichrysum italicum

1. Verbindung He"b"

1.1. Isolierung der Verbindung He"b"

Die Isolierung der Verbindung He"b" gelang analog den Verbindungen He"e" und He"d" nach präparativer DC-Trennung an Kieselgel Woelm mit dem Laufmittel Benzol / Aceton (95 : 5). Es wurden ca. 250 mg (aus insgesamt 10 kg Droge) in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 217° erhalten.

1.2. Identifizierung der Verbindung He"b"

1.2.1. Spektrendiskussion

Die Verbindung He"b" besitzt das Molekulargewicht 320 (massenspektrometrische Bestimmung, Abb. 14). Dann ergibt sich mit Hilfe der Elementaranalyse (Gef.: C 62, 91 % , H 6, 27 %) die wahrscheinliche Summenformel $C_{17}H_{20}O_6$ (Ber.: C 63, 74 %, H 6, 29 %). Es wurden R = 8 Doppelbindungsäquivalente errechnet (63).

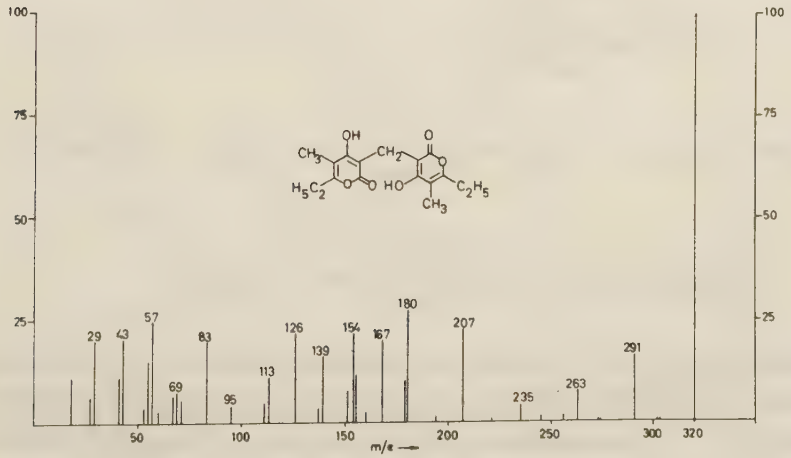


Abb. 14 :

Massenspektrum der Verbindung He"b"

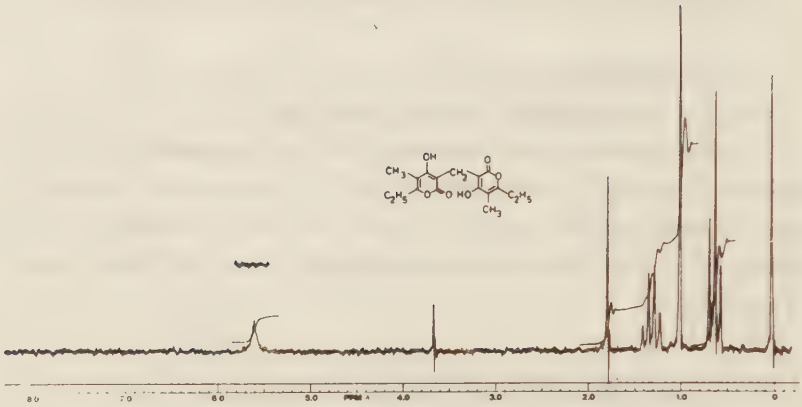


Abb. 15 :

60-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"b" (in $CDCl_3$)

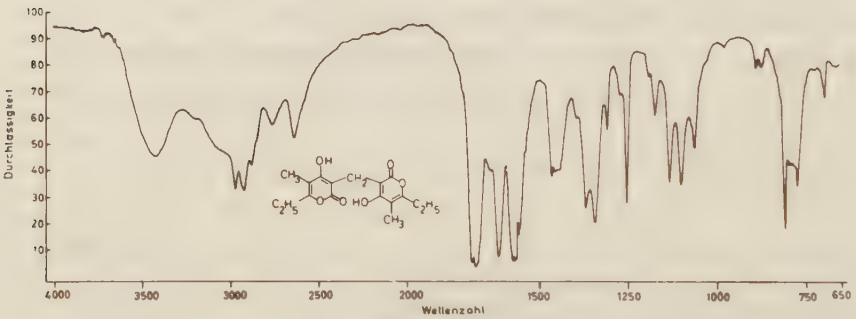


Abb. 16 :

IR-Spektrum der Verbindung He"b" (KBr Preßling)

Wichtige Informationen konnten dem NMR-Spektrum (Abb. 15) entnommen werden. Außer einer nicht aufgespaltenen Methylengruppe (6, 44 ppm [τ] Singulett, 2 H) wurden Signale für 2 OH-Gruppen (-1, 21ppm [τ], die nach D_2O-Zusatz verschwanden), 2 Methylgruppen (8, 0 ppm [τ] Singulett, 6 H) und 2 Aethylgruppen (7, 38 ppm [τ] Quadruplett 4 H : die beiden $-CH_2$-Gruppen, 8, 74 ppm [τ] Triplett, 6 H : die beiden CH_3-Gruppen) gefunden.

Das NMR-Spektrum läßt vermuten, daß die Verbindung He"b" symmetrisch , aller Wahrscheinlichkeit nach über eine Methylenbrücke verbunden, aufgebaut ist.

Im IR-Spektrum (Abb. 16) fällt die Absorption im Hydroxylbereich (3420 cm^{-1}), eine Chelatbande (2400-3200 cm^{-1}) und starke Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich (1672sh, 1678s, 1688s ; cm^{-1}) auf.

Das UV-Spektrum (Abb. 17) zeigt, daß die Verbindung He"b" ein Maximum bei $\lambda_{max.}$ 293, 5 nm (ε 14400, lg ε 4, 16) hat. Dieses Maximum weist auf eine α-Pyron-Struktur der Verbindung hin (s. S. 46) : Lage des Maximums zwischen 280 und 300 nm, ε = 8000. So zeigt das UV-Spektrum des Triacetsäurelactons z. B. ein Maximum bei $\lambda_{max.}$ 286 nm (ε 6120, lg ε 3, 78).

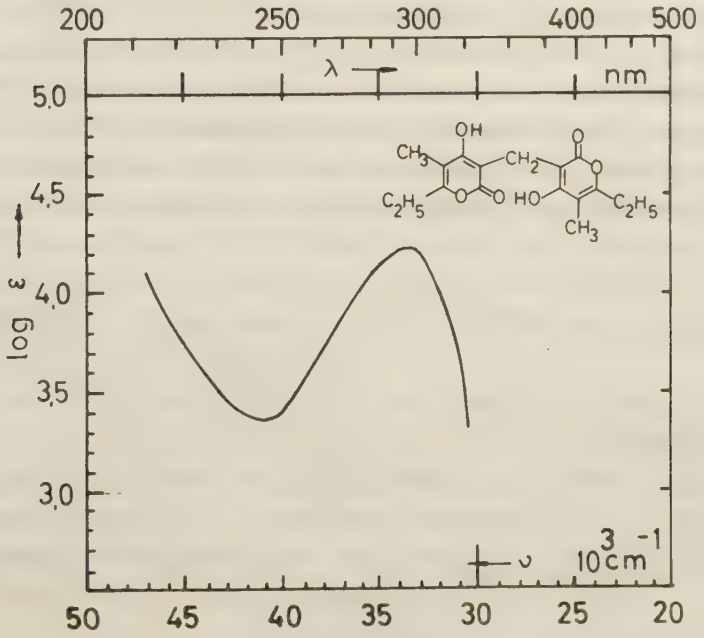


Abb. 17 :

UV-Spektrum der Verbindung He"b" (in Methanol)

Fasst man die bisherigen Daten zusammen, so kommt man zu folgendem Ergebnis :

1.) Die Substanz ist symmetrisch gebaut, dabei über eine isolierte Methylengruppe verbunden.

2.) Für jeden Rest verbleibt dann ein $C_8H_9O_3$-Bruchstück mit R= 4 Doppelbindungsäquivalenten.

3.) Schließt man mit Hilfe der UV-Spektren auf eine α-Pyron-Struktur, so verbleibt für die Substituenten C_3H_9O, d.h. eine OH-, eine Methyl- und eine Aethylgruppe.

1.2.2. Acetylierung von Triacetsäurelacton und He"b", sowie Spektrendiskussion (IR, UV)

Einige Schwierigkeiten bereitete die Acetylierung der Verbindung He"b". Da nur verhältnismäßig wenig Substanz zur Verfügung stand, und die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ohne Erfolg verlaufen war, wurde zu Vergleichszwecken Triacetsäurelacton den gleichen Bedingungen unterworfen. Auch Triacetsäurelacton ließ sich unter diesen Bedingungen nicht acetylieren. Da jedoch Literaturwerte (57) über das Acetat existieren, wurde die Substanz mit verschiedenen Methoden behandelt. Eine Acetylierung gelang schließlich mit Essigsäureanhydrid und

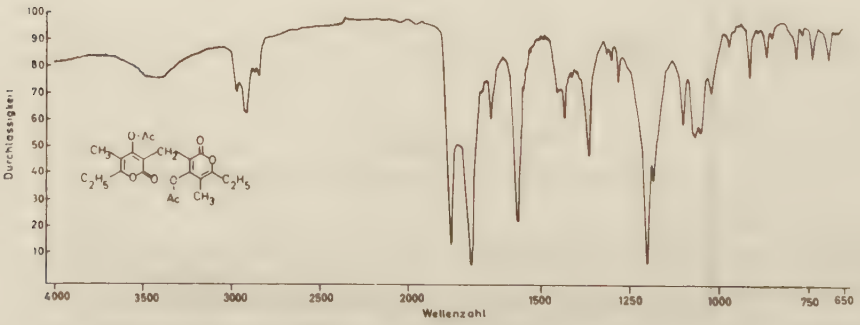


Abb. 18 :

IR-Spektrum der Verbindung He"b_{Ac}" (KBr Preßling)

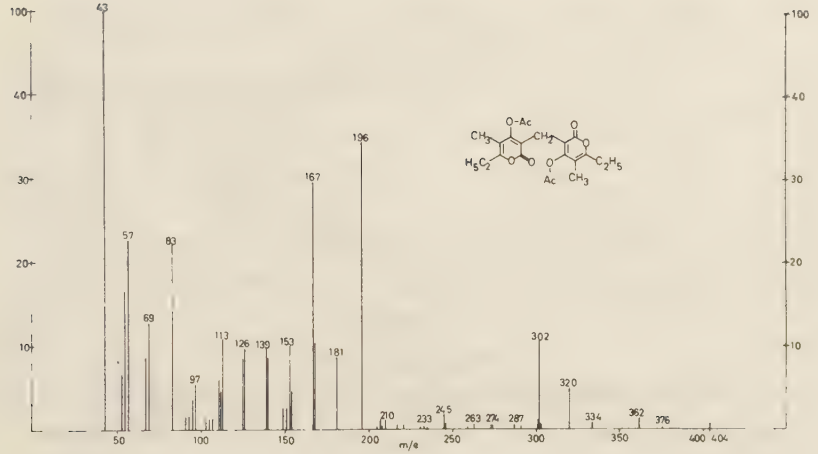


Abb. 19 :

Massenspektrum der Verbindung He"b$_{Ac}$"

wasserfreiem Natriumacetat auf dem Wasserbad (3 Std.). Anschließend wurde die Verbindung He"b" unter den gleichen Bedingungen ohne Schwierigkeiten acetyliert. He"b" lieferte ein Diacetat in Form weißer Nadeln vom Schmelzpunkt 150-152°. Die Bildung eines Diacetates konnte durch das Massenspektrum (Abb. 19) bestätigt werden. Im IR-Spektrum (Abb. 18) war die Chelatbande verschwunden und die Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich vereinfacht. Zusätzlich erschien die Acetatbande bei 1754 cm^{-1}.

Zu Vergleichszwecken wurden vom Triacetsäurelacton und vom O-Acetyltriacetsäurelacton ebenfalls die IR-Spektren (Abb. 20, 21) angefertigt. Die Vergleichsspektren wiesen große Ähnlichkeiten im Chelat-Absorptionsbereich und im C=O-Valenzschwingungsbereich auf. In beiden Fällen verschwand die Chelatbande nach der Acetylierung, und außerdem wurden die Spektren im C=O-Valenzschwingungsbereich vereinfacht.

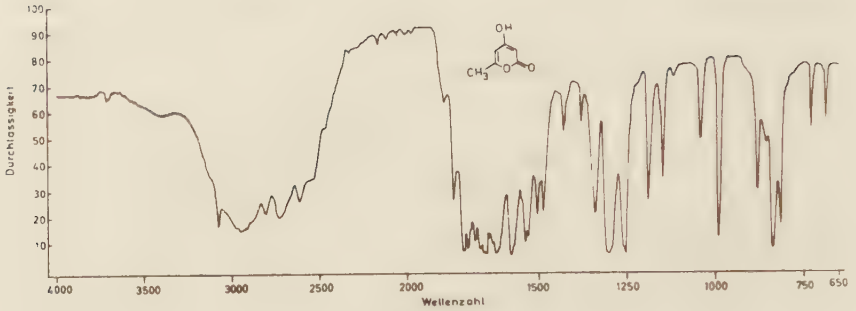


Abb. 20 :

IR-Spektrum von Triacetsäurelacton (KBr Preßling)

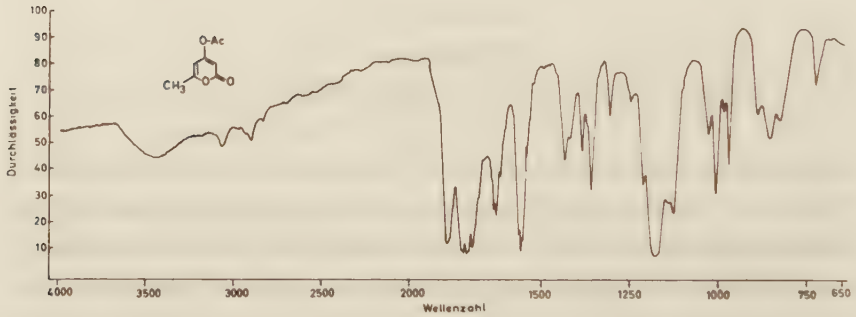


Abb. 21 :

IR-Spektrum von O-Acetyl-triacetsäurelacton (KBr Preßling)

Ein charakteristischer Hinweis auf das chromophore System des Triacetsäurelactons ist die bathochrome Verschiebung bei Acetylierung, die schon früher (57) beobachtet wurde.(Abb. 22 zeigt diese bathochrome Verschiebung).

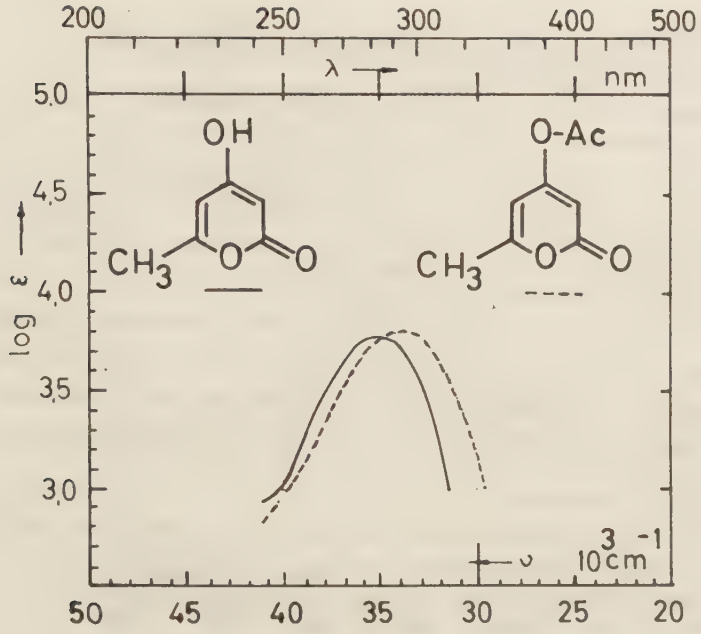


Abb. 22 :

UV-Spektren von ------ O-Acetyl-triacetolacton (in Chloroform)
und ——— Triacetsäurelacton (in Chloroform)

Der Beweis für das Vorhandensein des chromophoren Systems des Triacetsäurelactons in der Verbindung He"b" wurde durch die bathochrome Verschiebung des He"b"-Acetates erbracht (Abb. 23).

Bei beiden Acetaten wurde beobachtet, daß sie relativ unbeständig sind und in alkoholischer Lösung nach 1-3 Stunden teilweise schon wieder in die Ausgangsprodukte zurückverwandelt sind.

Zieht man die durch die UV-Spektren gewonnenen und die übrigen Ergebnisse zusammen, so bleibt nur noch die Frage nach der Lage der Substituenten (Methyl- und Aethylgruppe) am α-Pyron-Ring.

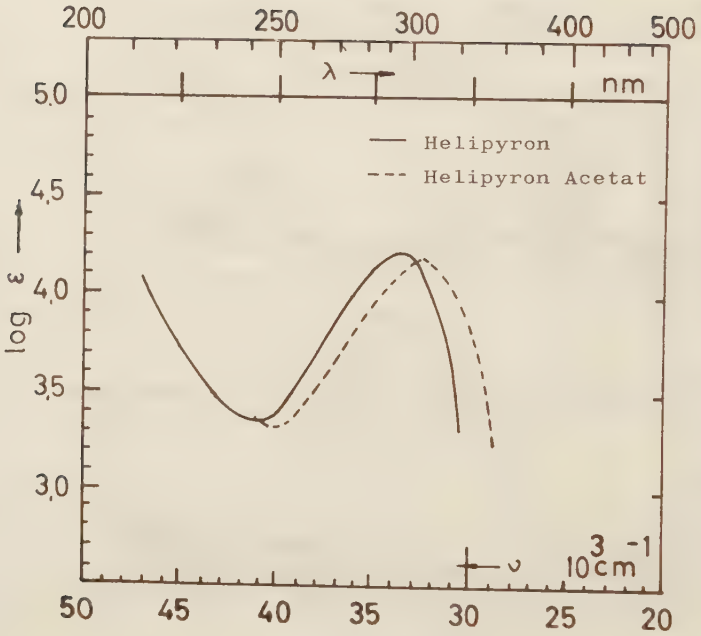


Abb. 23 :

UV-Spektren von He"b" (Helipyron) und He"b_{Ac}" (Helipyron-Acetat)

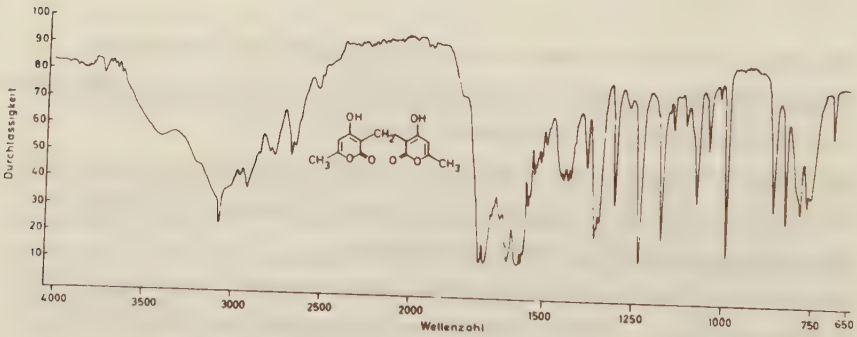


Abb. 24 :

IR-Spektrum der synthetischen Vergleichssubstanz
(Verbindung A / KBr Preßling)

1.2.3. Synthese von 4,4'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-3,3'-methylendi-pyr-2-on und Diskussion der Spektren (IR, NMR)

Um die Frage nach der Lage der Substituenten zu klären wurde 4,4'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-3,3'-methylendi-pyr-2-on*) (Vorschrift im Versuchsteil 9., 9.1., S.118) aus Triacetsäurelacton und Formaldehyd synthetisiert. Das IR-Spektrum (Abb. 24) zeigt wieder die breite Chelatbande (2400-3300 cm^{-1}) und starke Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich (1660sh, 1665s, 1675sh, 1679 s ; cm^{-1}).
Wichtige Daten konnten dem NMR-Spektrum (Abb. 25) der synthetischen Verbindung entnommen werden : -0,78 ppm [τ] Singulett, 2 OH-Gruppen, 3,94 ppm [τ] Singulett, 2 H (2 H an C=C), 6,44 ppm [τ] Singulett, 2 H

*) Frl. J. Schulz danke ich für die Synthese der Vergleichssubstanz

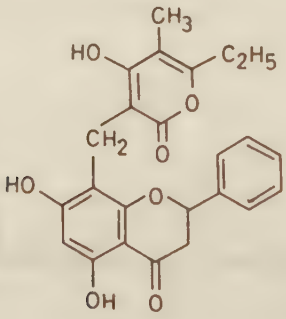
Abb. 25 :

60-MHz-NMR-Spektren : Überlagerungsspektren von He"b" (oberes Spektrum) und von der Verbindung A (unteres Spektrum)

(Methylenbrücke), 7,64 ppm [τ] Singulett, 6 H (zwei Methylgruppen). Wie die Überlagerung der beiden Spektren zeigt, stimmt die Lage des Signals der beiden Protonen der Methylengruppe exakt überein. Bei der Modellsubstanz ist die Methylgruppe (6, 6′-Stellung) stärker entschirmt als im Naturstoff, so daß es wahrscheinlich erscheint, daß im Naturstoff die Methylgruppen in 5, 5′-Stellung und die Aethylgruppen in 6, 6′-Stellung substituiert sind. Damit läßt sich für die Verbindung He"b" ein 4, 4′-Dihydroxy-5, 5′-dimethyl-6, 6′-diaethyl-3, 3′-methylendi-pyr-2-on formulieren. Die Verbindung erhielt den Namen Helipyron.

1.2.4. UV-Spektroskopischer Vergleich mit Obtusifolin aus Gnaphalium obtusifolium

Ein letzter Beweis für die angegebene Struktur der Verbindung He"b" (Helipyron) dürfte mit Hilfe chemotaxonomischer Betrachtungen und weiterer UV-Spektren erbracht werden. Über die Strukturaufklärung des Obtusifolins [75] berichteten HÄNSEL, OHLENDORF und PELTER (4).



[75]

Nach der Acetylierung des Obtusifolins wurde eine auffallende Veränderung des UV-Spektrums (Werte s. Versuchsteil 12., 12.1., S.121) beobachtet. Das Obtusifolin weist eine einzelne Maximumsbande zwischen 250 und 350 nm auf. Das Acetat jedoch weist zwei Banden auf, von denen

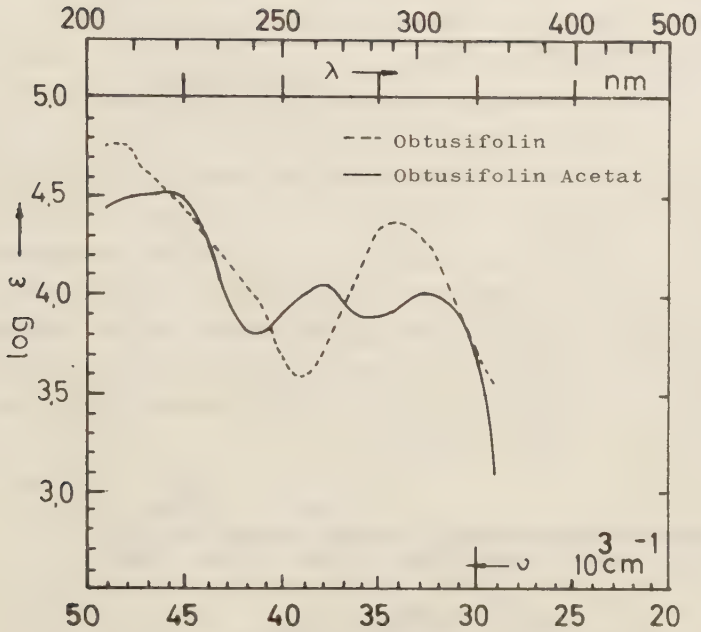


Abb. 26 :

UV-Spektren von Obtusifolin und Obtusifolin-Acetat

eine hypsochrom, die andere bathochrom verschoben ist (Abb. 26). Die hypsochrome Verschiebung läßt sich durch die Acetylierung des Flavons erklären. In Abb. 27 sieht man deutlich die hypsochrome Verschiebung des 5, 7-Diacetoxyflavanons (Herstellung der Verbindung : Versuchsteil 11.1., 11.2., S. 120). Die bathochrome Verschiebung in Obtusifolin überrascht nach den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls nicht, da im Obtusifolin das Maximum bei 293 nm (ε = 23400) eine Überlagerung zweier Teilchromophore ist.

Im Obtusifolin ist das Flavon über eine Methylenbrücke mit einem 4-Hydroxy-5-methyl-6-aethyl-pyr-2-on verknüpft. Im vorliegenden Falle des Helipyrons (Verbindung He"b") liegt nun ein dimeres über eine Methylenbrücke verknüpftes Derivat vor.

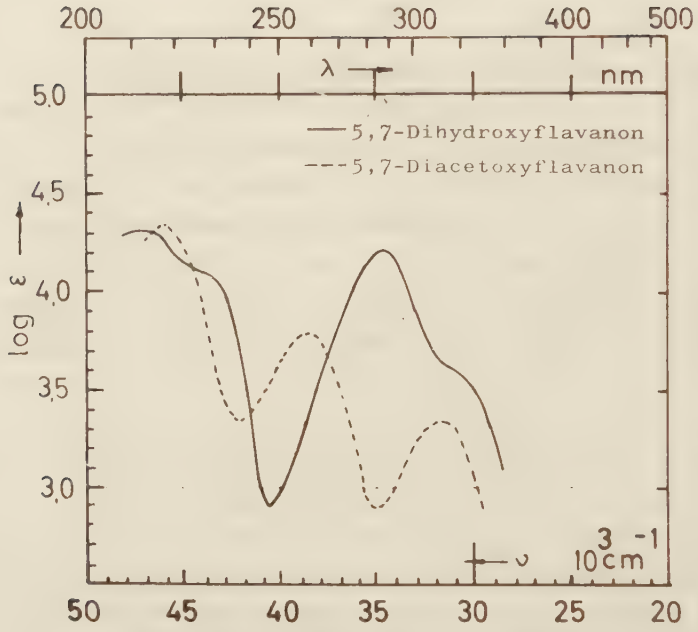


Abb. 27 :

UV-Spektren der genannten Verbindungen

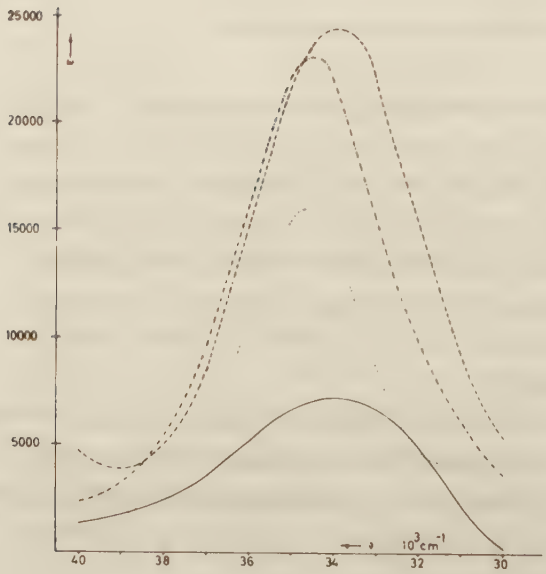


Abb. 28 :

——— 1/2 x Helipyron

····· 5, 7-Dihydroxy-flavanon

----- Obtusifolin

-·-·-· Additionskurve

Abb. 28 zeigt ein UV-Additionsspektrum des 5, 7-Dihydroxyflavanons (·····) und 1/2 x Helipyron (———) . Die Kurve des Obtusifolins (---) und die Additionskurve (-·-·-·-) geben ein recht gut übereinstimmendes Bild wieder. Die Höhe und die Lage der Maxima stimmen sehr gut überein. Eine vollständige Übereinstimmung der Spektren erscheint auch wegen der nicht berücksichtigten Verknüpfung über die Methylenbrücke unwahrscheinlich.

Betrachtet man in Abb. 29 nur die Lage der Banden (und nicht die Höhe), so ergeben sich fast theoretische Werte für den Vergleich der Additionskurve (-·-·-·-) der Acetate (——— Helipyronacetat ; ·····Flavonacetat) und des Obtusifolinacetates (-----).

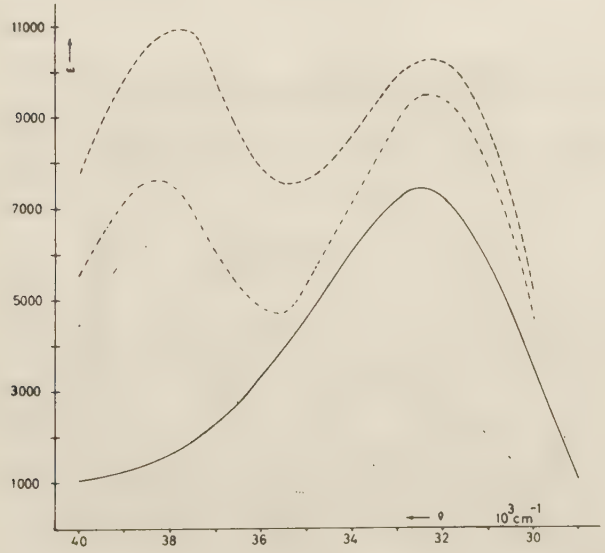


Abb. 29 :

——— Helipyron-Acetat

····· Flavanonacetat

-·-·-·- Additionskurve

------ Obtusifolinacetat

E. Eine unbekannte Verbindung aus Helichrysum italicum

1. Verbindung He"a"

1.1. Isolierung der Verbindung He"a"

Die Isolierung der Verbindung He"a" gelang wie bei den vorherigen Verbindungen aus der lipophilen Fraktion. Die Reinigung der Verbindung erfolgte wiederum durch präparative Plattentrennung (Adsorbens Kieselgel F Woelm DC ; Fließmittel Benzol / Aceton 97 : 3) und ergab ca. 60 mg der Verbindung He"a" in Form farbloser Platten aus 1 kg Droge.

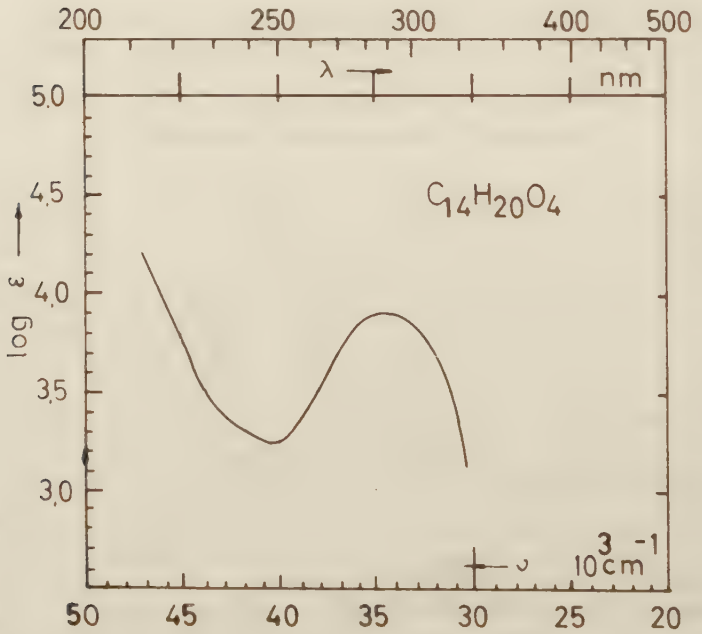


Abb. 30 :

UV-Spektrum der Verbindung He"a" (in Methanol)

1.2. Charakterisierung der Verbindung He"a"

1.2.1. Durch spektroskopische Methoden

Die Substanz absorbierte bei 290, 7 nm mit einer Intensität ε = 8270 (lg ε = 3, 917) (Abb. 30).

Mit dem Ergebnis der Elementaranalyse :

Gef.: C 66, 80 % , H 7, 69 %

und dem Molekulargewicht aus dem Massenspektrum (Abb. 31) läßt sich folgende Summenformel formulieren : $C_{14}H_{20}O_4$ (Ber.: C 66, 64 % , H 7, 99 %).

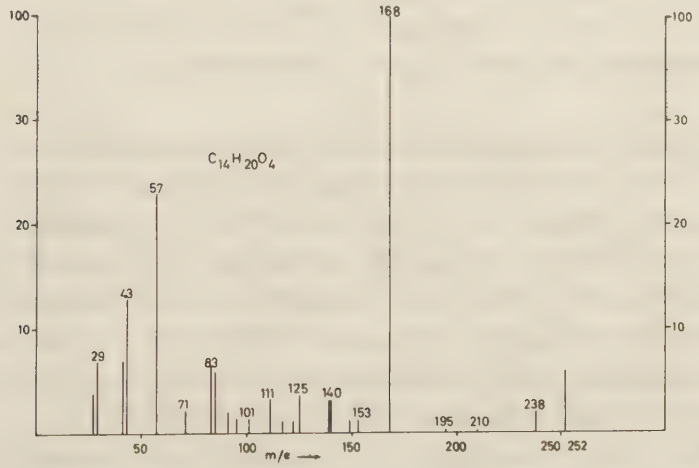


Abb. 31 :

Massenspektrum der Verbindung He"a"

Die Verbindung He"a" besitzt dann R = 5 Doppelbindungsäquivalente (63). Im Massenspektrum fällt der Basispeak von m/e = 168 auf, der zu späteren Überlegungen herangezogen werden soll. Im IR-Spektrum (Abb. 32) fällt eine breite Chelatbande im Bereich von 2400-3400 cm^{-1} und die starke Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich (von 1500-1718 cm^{-1}) auf. Das NMR-Spektrum (Abb. 33) in $CDCl_3$ (Abb. 34 in CD_3OD)

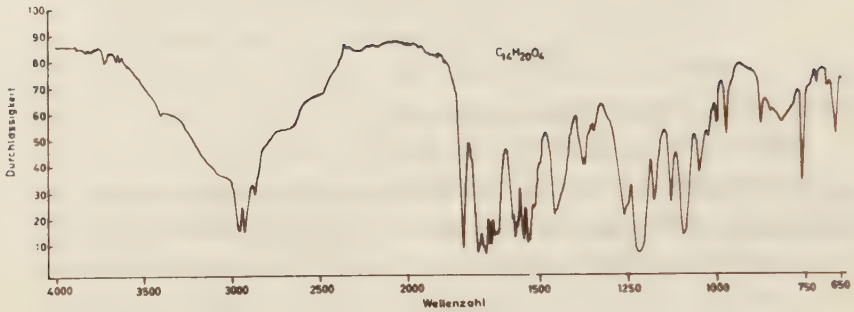


Abb. 32 :
IR-Spektrum der Verbindung He"a" (KBr Preßling)

zeigt folgende Signale : 1.) Bei 6, 15 ppm[τ] (CD_3OD : 5, 9 ppm[τ]) ein Quadruplett -1 H - (neben OH und CH_3, wegen der chemischen Verschiebung und des Aufspaltungsmusters ; theoretischer Wert : 6, 1 ppm[τ]). 2.) Bei 7, 4 ppm[τ](CD_3OD : 7, 4 ppm[τ]) ein Multiplett -1 H - (neben -CO-R; theoretischer Wert für -C-C<u>H</u>-CO-R : 7, 3 ppm[τ]). 3.) Bei 7, 98 ppm[τ] (CD_3OD : 7, 95 und 8, 07 ppm[τ] : 2 Singuletts - zweimal 3 H -; 2 Methylgruppen) ein Singulett - 6 H - (2 Methylgruppen neben -C=C-CO-, theoretischer Wert : 8, 0 ppm[τ]oder neben -CO-OR ; theoretischer Wert : 8, 0 ppm[τ]). 4.) Bei 8, 6 ppm[τ](CD_3OD : 8, 65 ppm[τ]) zwei sich überlagernde Signale : ein Multiplett - 1 H - (-C-C<u>H</u>-C- ; theoretischer Wert : 8, 5 ppm[τ]) und ein Dublett - 3 H - ($C\underline{H}_3$-CH-O-; theoretischer Wert : 8, 6 ppm[τ]). 5.) Bei 8, 85- 9, 3 ppm[τ](CD_3OD : 8, 9- 9, 4 ppm[τ]) mehrere sich überlagernde Signale - 6-7 aliphatische Protonen-.
Die Summe der Protonen beträgt etwa 19. Dies würde bedeuten, daß die Verbindung He"a" eine freie OH-Gruppe besitzt, die aller Wahrscheinlichkeit nach chelatisiert ist (IR-Spektrum). Bei der Deutung der NMR-Spektren muß in Betracht gezogen werden, daß alle Signale verdoppelt erscheinen, was evtl. auf das Vorliegen zweier isomerer Verbindungen hindeutet.

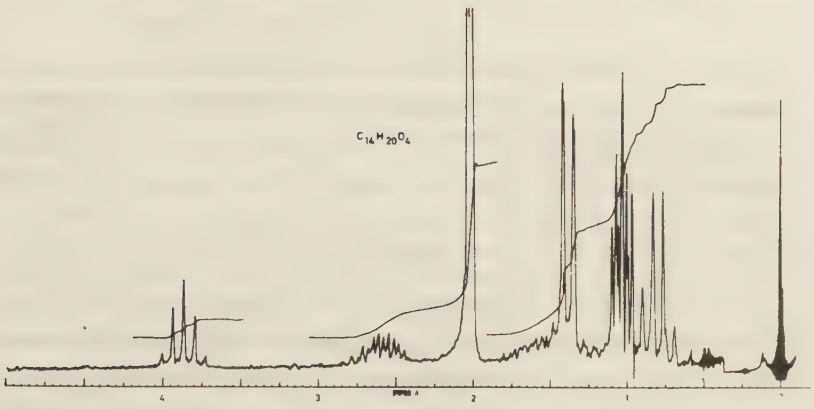


Abb. 33 :

100-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"a" (in $CDCl_3$)

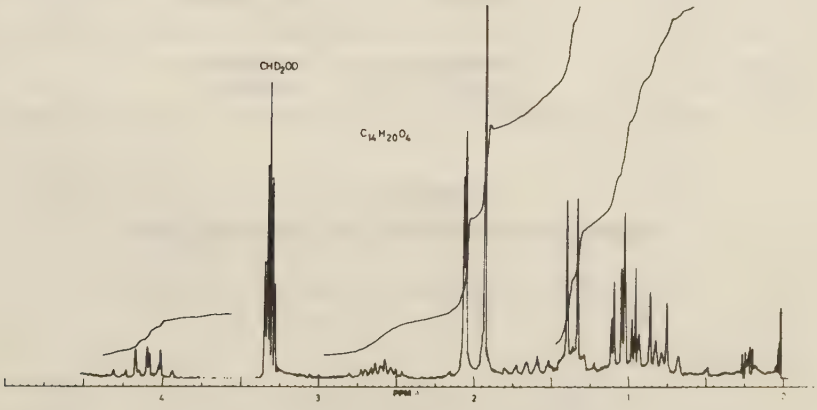


Abb. 34 :

100-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"a" (in CD_3OD)

In Tabelle 9 sind noch einmal alle NMR-Daten zusammengestellt :

Chem. Verschieb. in $CDCl_3$ ppm [τ]	Chem. Verschieb. in CD_3OD ppm [τ]	Aufspaltungs-muster (H)	Zuordnung	theor. Wert ppm [τ] Lit. (66)
6, 15	5, 9	Quadruplett (1)	HO-C<u>H</u>-CH_3	6, 1
7, 4	7, 4	Multiplett (1)	-C-C<u>H</u>-CO-R	7, 3
7, 98		Singulett (6)	2x CH_3-C=C-CO-	8, 0
	7, 95 und 8, 07	2 Singuletts (6)	2x CH_3-CO-OR	8, 0
8, 6	8, 65	Multiplett (1)	-C-C<u>H</u>-C-	8, 5
8, 6	8, 65	Dublett (3)	CH_3-CH-O-	8, 6
8, 85-9, 3	8, 9-9, 4	Überlagerungs-signale (6-7)	aliphatische Protonen	

Tabelle 9 :

Angaben der NMR-Daten der Verbindung He"a"

1.2.2. Hydrierung der Substanz He"a", sowie Spektrendiskussion (MS)

Zur Klärung der Struktur der Verbindung He"a" wurden außerdem noch einige chemische Reaktionen durchgeführt. Die Substanz ließ sich mit Palladium / Kohle (24 Std., 760 mm) nicht hydrieren. Im Gegensatz dazu gelang die Hydrierung mit $NaBH_4$ (s. im Versuchsteil, 8.1., S. 114) unter Aufnahme von einem Mol H_2. Es gelang jedoch nicht, das Reaktionsgemisch kristallin zu erhalten. Von der öligen Substanz $He"a_H"$ wurde das Molekulargewicht massenspektrometrisch (Abb. 35) bestimmt. Es betrug 254. Dabei fiel auf, daß der Basispeak von m/e = 168 noch vorhanden war, die Verbindung also am Rest - wenn man als Grundkörper eine Verbindung mit M = 168 annimmt - hydriert war.

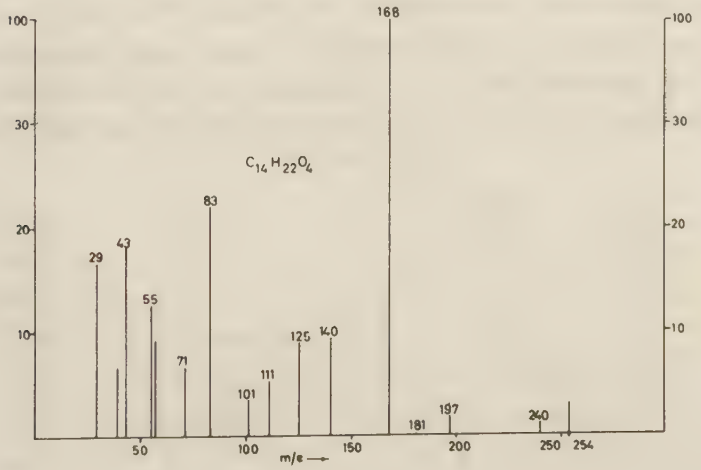


Abb. 35 :
Massenspektrum der Verbindung $He"a_H"$

1.2.3. Hydrierung und Acetylierung der Verbindung He"a", sowie Spektrendiskussion (MS-, IR- und UV-Spektren)

Weiterhin wurde versucht, die Verbindung He"a" zu acetylieren (Essigsäureanhydrid / Pyridin), da die Substanz eine freie OH-Gruppe (IR-Spektrum) besitzt, jedoch ohne Erfolg. Nach der Hydrierung mit $NaBH_4$ gelang die Acetylierung jedoch unter den gleichen Bedingungen (s. Versuchsteil 8.4., S.115.) unter Bildung eines Diacetates. Die Identifizierung des Diacetates gelang mit Hilfe des Massenspektrums (Abb. 36) und des IR-Spektrums (Abb. 37). Im IR-Spektrum fehlt die Chelatbande von 2400-3400 cm^{-1} und es zeigte sich eine Vereinfachung des Spektrums im C=O-Valenzschwingungsbereich. Zusätzlich traten die Acetatbanden bei 1740, 1235 und 1370 cm^{-1} auf. Das Vorliegen eines Diacetates wurde durch die Vermehrung um zweimal 42 ME (m/e = 296 und m/e = 338) bestätigt. Beim Vorhandensein aliphatischer Acetylgruppen tritt ein um 60 ME (Verlust von Essigsäure) bzw. 120 ME erniedrigtes Molekülbruchstück auf. Die Bruchstücke 278 (338-60) und 236 (296-60)

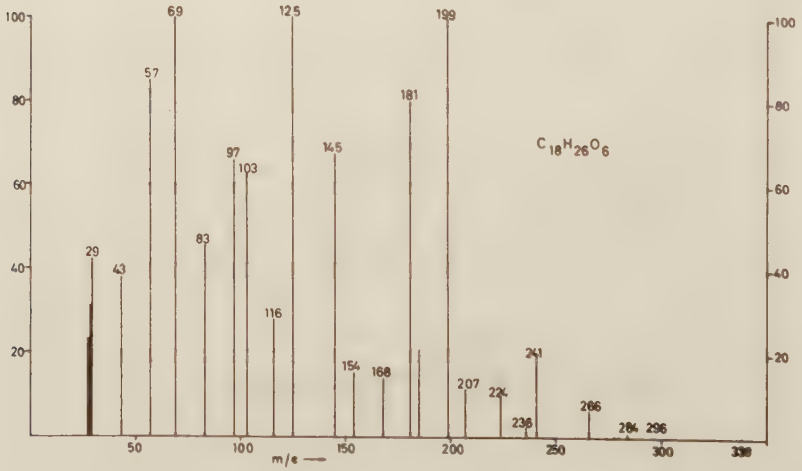


Abb. 36 :

Massenspektrum der Verbindung He"a_{HAc}" (hydriert, acetyliert)

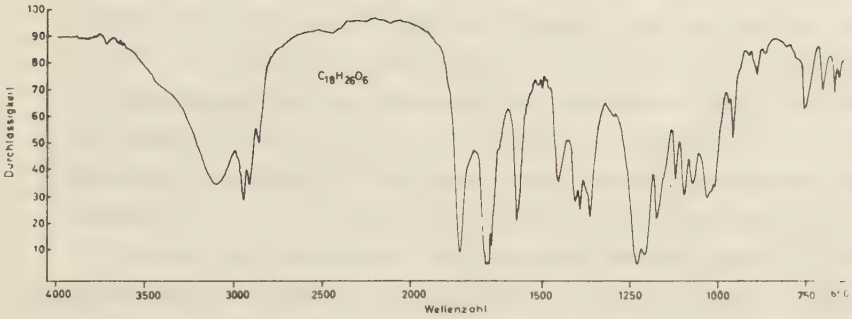


Abb. 37 :

IR-Spektrum der Verbindung He"a_{HAc}"

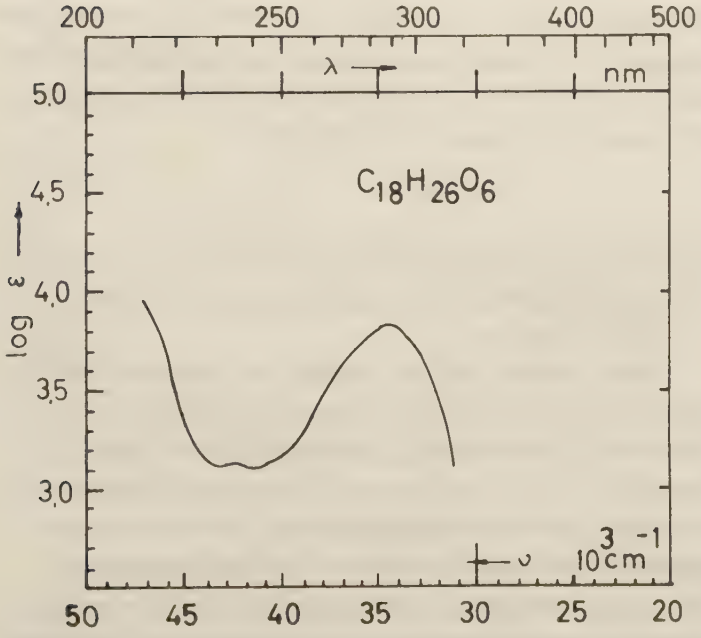


Abb. 38 :

UV-Spektrum der Verbindung He"a_{HAc}" (in Methanol)

waren im Massenspektrum sichtbar, was für zwei aliphatische OH-Gruppen spräche. Für das Vorhandensein eines Phenol- bzw. Enolacetates spricht die Verminderung des Molekülpeaks um 42 ME : m/e = 296 (338-42). (67). Es erscheint wahrscheinlich, daß der Grundkörper (m/e = 168) eine freie OH-Gruppe trägt, die mit einer Ketogruppe der Seitenkette einen Chelatkomplex bildet. Der Chelatkomplex verhindert die Acetatbildung vor der Hydrierung mit $NaBH_4$. Nach der Reduktion der Ketogruppe zur OH-Gruppe ist eine Acetylierung zum Diacetat möglich. Das UV-Spektrum (Abb. 38) des acetylierten Hydrierungsproduktes (He"a_{HAc}") gibt keine neuen Aufschlüsse über die Struktur der Verbindung, da sich das Maximum der Kurve nicht verändert hat. (Hierbei müßten die Ergebnisse bei ausreichender Substanzmenge noch einmal überprüft werden, da es sich bei den Verbindungen Helipyron-Acetat und O-Acetyl-triacetolacton gezeigt hatte, daß diese Acetate relativ unbeständig sind. Es erscheint auch hier nicht unwahrscheinlich, daß der gleiche Effekt aufgetreten ist und das Acetat bereits wieder in die Ausgangsverbindung zurückverwandelt worden ist.)

1.2.4. Methylierung der Verbindung He"a", sowie Spektrendiskussion (MS-, IR-, UV- und NMR-Spektren)

Weitere Klarheit über die Struktur der Verbindung sollte die Frage nach der Methylierbarkeit erbringen. Die Methylierung gelang mit Diazomethan. Anschließende präparative Plattentrennung (Arbeitsvorschrift s. 8.5., S.116) lieferte ein nicht kristallisierendes Öl. An der Zunahme des Molekulargewichtes um 14 ME erkennt man, daß es sich hierbei um ein Monomethylderivat handelt. Im Massenspektrum (Abb. 39) erkennt man, daß die Methylierung am Grundkörper stattgefunden hat, da der Basispeak von m/e = 168 durch den Basispeak von m/e = 182 ersetzt ist. Dem IR-Spektrum (Abb. 40) kann entnommen werden, daß die Chelatbande verschwunden ist und wie nach der Acetylierung eine Vereinfachung im C=O-Valenzschwingungsbereich aufgetreten ist.

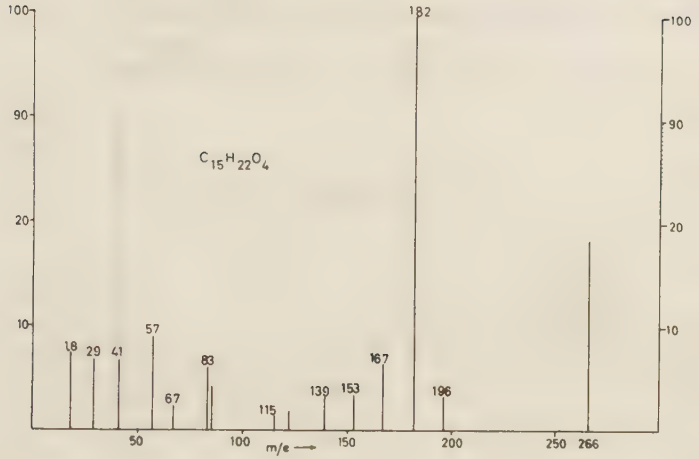


Abb. 39 :

Massenspektrum der Verbindung He"a_{Me}" (Methylprodukt)

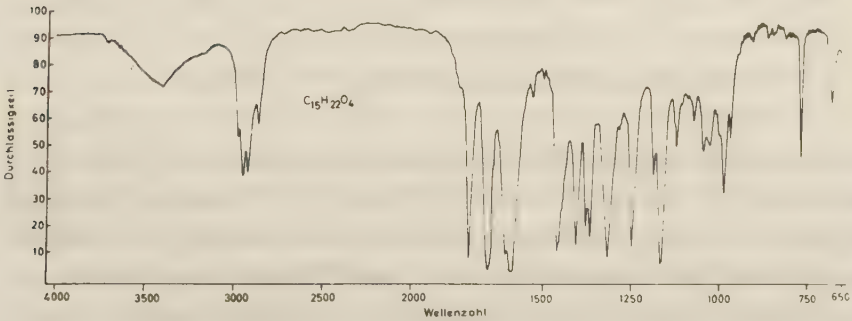


Abb. 40 :

IR-Spektrum der Verbindung He"a_{Me}" (KBr Preßling)

Das UV-Spektrum (Abb. 41) zeigt eine hypsochrome Verschiebung ($\lambda_{max.}$ 267 nm, ε = 7470, lg ε = 3, 873).

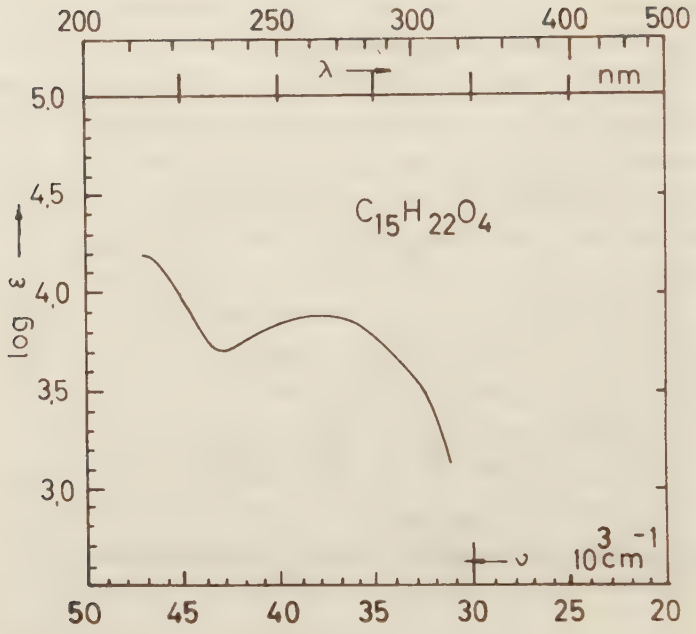


Abb. 41 :

UV-Spektrum der Verbindung He"a_{Me}" (in Methanol)

Das NMR-Spektrum (Abb. 42) zeigt folgende Signale : 6, 0 ppm [τ] Quadruplett 1 H, 6, 1 ppm[τ]Singulett 3 H (eine OCH_3-Gruppe), 7, 5 ppm[τ] Multiplett 1 H, 7, 94 ppm[τ]Singulett 3 H (eine Methylgruppe), 8, 15 ppm[τ] Singulett 3 H (eine Methylgruppe), bei 8, 6 ppm[τ]überlagern sich zwei Signale : Ein Multiplett 1 H und ein Dublett 3 H (eine Methylgruppe), von 8, 8-9, 35 ppm[τ]überlagern sich mehrere Signale 6-7 aliphatische Protonen.

Die Methoxylgruppe kann in dem Methylderivat neben C=C (theoretischer Wert für CH_3-O C=C- : 6, 2 ppm[τ](66)) oder neben -CO-R (theoretischer Wert für CH_3-O-CO-R : 6, 3 ppm[τ](66)) stehen. Weiterhin fällt auf , daß das Proton, welches zum Quadruplett aufgespalten ist (bei 6, 0 ppm[τ]), etwas weniger entschirmt ist als in der Ausgangsverbindung, also in Nachbarstellung zur freien OH-Gruppe stehen kann. Besonders

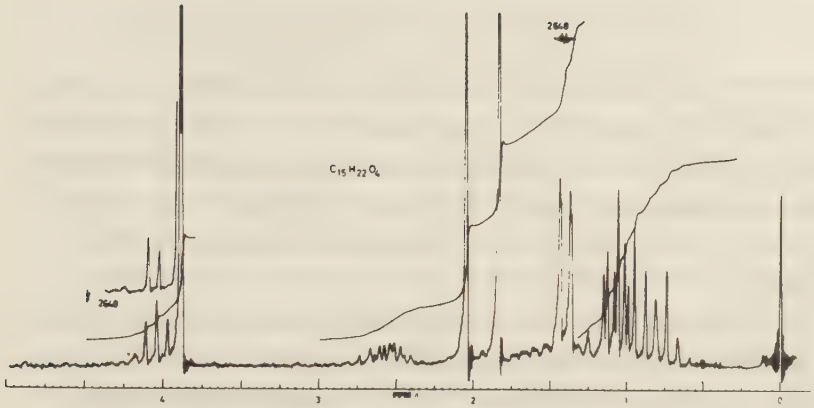


Abb. 42 :

100-MHz-NMR-Spektrum der Verbindung He"a_{Me}" (in $CDCl_3$)

auffällig ist jedoch die Verschiebung einer der beiden nicht aufgespaltenen Methylgruppen. In der Ausgangsverbindung (He"a") gaben die beiden Methylgruppen ein Überlagerungssignal bei 7, 98 ppm[τ]. Während die eine Methylgruppe nach der Methylierung nahezu die gleiche chemische Verschiebung (7, 94 ppm[τ]) besitzt, erscheint das zweite Signal bei 8, 15 ppm[τ], d. h. es ist weniger entschirmt (durch die Nachbarstellung zur OCH_3-Gruppe).

Weiterhin kann dem NMR-Spektrum die Tatsache entnommen werden, daß die Methylgruppe (Dublett bei 8, 6 ppm[τ]) mit dem Proton (Quadruplett bei 6, 0 ppm[τ]) koppelt. Das Spektrum zeigt die Vereinfachung durch Einstrahlung einer zusätzlichen Frequenz (Doppelresonanz). Wird die Zusatzfrequenz auf diese Methylgruppe eingestellt, so erscheint die -CH-Bande als Singulett (es scheint ein Dublett zu sein, aller Wahrscheinlichkeit nach wird dieses Dublett durch das Vorliegen zweier Isomerer hervorgerufen).

1.2.5. Salzbildung der Substanz He"a", sowie Spektrendiskussion (IR- und MS)

Zur Salzbildung wurde die Verbindung He"a" in aethanolischer Kalilauge gelöst und mit Äther ausgefällt. Durch die Salzbildung sollte geklärt werden, ob eine Säuregruppe vorliegt oder nicht. Massenspektren ergaben keine charakteristischen Peaks mehr, was für eine Salzbildung spricht, da Salze vorher katalytisch-thermisch zersetzt werden.

Dem IR-Spektrum (Abb. 43) war wiederum eine Vereinfachung im C=O-Valenzschwingungsbereich zu entnehmen. Außerdem dürfte keine Säuregruppe im Molekül enthalten sein, da die Carboxylatbande von 1620-1520 cm^{-1} fehlt.

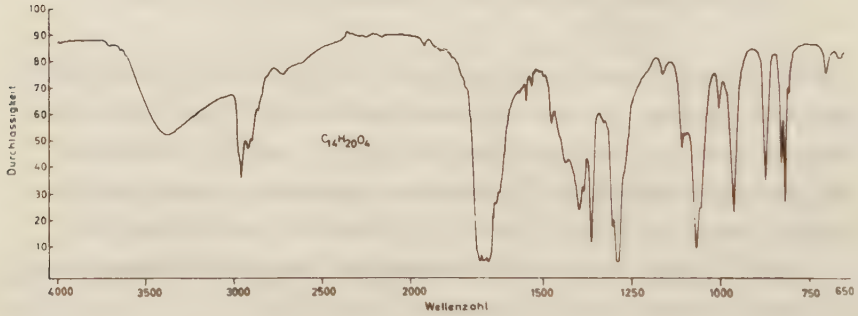


Abb. 43 :

IR-Spektrum des Salzes von He"a" (KBr Preßling)

1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Verbindung He"a"

Die bisher durchgeführten Untersuchungen und die Spektrendiskussionen führten zu keinem Formelvorschlag der Verbindung He"a". Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse hervorheben :

1.) Die Verbindung He"a" hat die Summenformel $C_{14}H_{20}O_4$ mit dem Molekulargewicht 252 (Elementaranalyse, MS, s. 1.2.1.).

2.) Bei der Hydrierung mit $NaBH_4$ läßt sich die Substanz unter Aufnahme von einem Mol H_2 reduzieren (s. 1.2.2.).

3.) Vor der Hydrierung gelang keine Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Nach der Hydrierung gelang unter den gleichen Bedingungen die Bildung eines Diacetates (s. 1.2.3.).

4.) Mit Diazomethan ergab die Verbindung He"a" ein Monomethylderivat (s. 1.2.4.).

5.) Durch die Salzbildung konnte gezeigt werden, daß die Verbindung He"a" keine freie Carboxylgruppe enthält (s. 1.2.5.).

Das UV-Spektrum der Verbindung He"a" zeigt eine Maximumsbande ($\lambda_{max.}$ = 290 nm), deren Lage und Höhe für eine α-Pyron-Struktur sprechen könnte. Dem Massenspektrum wurde der sehr auffällige Basispeak (m/e = 168) entnommen. Es erscheint wahrscheinlich, daß der Grundkörper (m/e = 168) eine aliphatische Seitenkette (NMR-Daten) trägt, die leicht abgespalten wird (M-84 = m/e : 168). Diese Seitenkette trägt wahrscheinlich eine Ketogruppe, die mit einer OH-Gruppe am Grundkörper chelatisiert (IR-Daten) sein könnte. Durch sterische Behinderung könnte auch die Acetylierung verhindert werden. Nach der Hydrierung mit $NaBH_4$ gelingt diese unter Bildung eines Diacetates. Die Hydrierung dürfte an der Seitenkette erfolgt sein, da der Basispeak von m/e = 168 noch erhalten blieb. Die Methylierung dagegen fand am Grundkörper statt (Massenspektrum). Eine aliphatische OH-Gruppe kann auf Grund der NMR-Daten des Monomethylderivates ausgeschlossen werden.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich bei der Verbindung He"a" um einen dem Helipyron nahe verwandten Inhaltsstoff handeln könnte.

Abweichend vom Helipyron erscheint es wahrscheinlich, daß der Grundkörper (m/e = 168) durch ein längeres aliphatisches Keton (5-6-C-Atome) substituiert ist.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN :

EXPERIMENTELLER

TEIL

VI. EXPERIMENTELLER TEIL

A. ALLGEMEINE ANGABEN

1. Drogenherkunft : Das Kraut von Helichrysum italicum wurde im Sommer 1963 in Italien gesammelt und getrocknet. 22 kg der nicht geschnittenen Droge wurden uns im Herbst 1963 von Herrn Professor R. BENIGNI, Inverni & Della Beffa, Derivat di piante Medicinali, Milano, beschafft.
2. Chromatographie : Zur Dünnschichtchromatographie wurden Platten von 20 x 20 cm Größe verwendet.
   Für die laufenden Untersuchungen wurden sie mit dem Streichgerät nach STAHL (Firma Desaga) beschichtet ; die Schichtdicke des Sorptionsmittels (Kieselgel F Woelm DC) betrug etwa 0, 25 mm. Für die in der vorliegenden Arbeit angegebenen R_f-Werte wurden, wegen der besseren Reproduzierbarkeit der Werte, DC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} Merck verwendet. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel Woelm (⌀ 0, 05-0, 2 mm) verwendet.
   Die zur präparativen DC-Trennung benutzten Kieselgel-Platten wurden wie folgt bereitet : 75, 0 g Kieselgel F Woelm DC wurden mit ca. 130 ml Wasser angerührt. Mit der Suspension wurden Platten (jeweils zwei) im Format 20 x 40 cm beschichtet und an der Luft getrocknet. Schichtdicke etwa 1 mm.
   Konzentrationsangaben bei Fließmitteln beziehen sich auf Volumina (v/v).
   Die entwickelten Chromatogramme wurden vor einer Universal UV Lampe Typ TL-900 der Firma Camag ausgewertet.
   Detektion : Als Sprühmittel wurde eine 1 %ige methanolische $FeCl_3$-Lösung verwendet.
3. UV-Spektroskopie : Die Absorptionsspektren wurden mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II aufgenommen. Konzentration : 1 mg / 100 ml (Quarzküvette mit 1 cm oder

0, 5 cm Schichtdicke). Als Lösungsmittel wurde Methanol abs., Aethanol oder Chloroform (Uvasole) verwendet.

4. IR-Spektroskopie : Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-Unicam-Spektralphotometer SP 200 G in KBr-Preßlingen aufgenommen (Konzentration : 1, 2 mg / 150 mg).
5. NMR-Spektroskopie : Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Spektrometer Varian-S-60 und Varian-HA-100 aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten DMSO d_6, $CDCl_3$ und CD_3OD. Tetramethylsilan als innerer Standard.
6. Massenspektren : Die Massenspektren wurden mit einem Massen-Spektrograph CH 4 Varian MAT aufgenommen.
7. Schmelzpunktbestimmung : Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.
8. Mikroanalysen : Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Labor I. BEETZ, 8640 Kronach durchgeführt.

B. SPEZIELLE ANGABEN

1. Extraktion der Droge

22 kg der Droge Helichrysum italicum wurden wie folgt verarbeitet : Die nicht geschnittene Droge wurde in Blüten (Anteil A) und Stengel mit Blättern (Anteil B) geteilt. Sie wurde fein gemahlen und in Portionen zu 500 g (Blüten) und 1000 g (Stengel und Blätter) in einem Soxhlet mit 5 l Petroläther (Kp 40-60°) erschöpfend extrahiert (36 Std.). Die Extrakte wurden bis auf 250 ml eingeengt und dann achtmal mit je 250 ml 60 %igem Aethanol ausgeschüttelt. Die aethanolisch wässrigen Fraktionen wurden vereinigt und bis auf die wässrige Phase in einem Vakuumumlaufverdampfer eingeengt. Die wässrige Phase wurde sechsmal mit je 250 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und schließlich unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt.

1 kg Stengel mit Blättern ergaben 66, 8 g Petrolätherextrakt. (1 kg Blüten : 57, 9 g). Nach dem Verteilen zwischen Petroläther und Aethanol-Wasser wurde die Hypophase eingeengt und in Chloroform aufgenommen. 1 kg Stengel und Blätter ergaben 11, 0 g Chloroformextrakt (1 kg Blüten: 22, 2 g).

2. DC-Chromatographie der Chloroformausschüttelung

Chromatographiert wurde der Auszug der Blüten und der Stengel mit Blättern auf Kieselgel F Woelm DC in dem Laufmittel Benzol / Aceton (9 : 1). Der Extrakt der Blüten enthielt die gleichen Inhaltsstoffe wie der Extrakt der Stengel mit Blättern, so daß die Extrakte alle vereinigt wurden.

Es wurden die Stoffe

He "a" (R_f 0, 2) - C_{14}-Körper,
He "b" (R_f 0, 35) - Helipyron,
He "c" (R_f 0, 3) - 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid,

He "d" (R_f 0, 6) - Gnaphaliin und

He "e" (R_f 0, 43) - 5, 7-Dimethoxyphthalid

gefunden.

Beim Besprühen mit 1 % iger methanolischer $FeCl_3$-Lösung wurden folgende Farben erhalten :

He "a" - (schwach) rötlich braun

He "b" - rötlich braun

He "c" - blau violett

He "d" - grün

He "e" - keine Farbe

3. Isolierung der Substanzen He "a", "b", "c", "d", "e".

Die vereinigten Chloroformextrakte wurden in Portionen zu 15, 0 g durch Säulenchromatographie an Kieselgel weiter aufgetrennt. Die Säulen wurden wie folgt bereitet : Ein Chromatographierohr (Ø 4, 5 cm) wurde mit einer Kieselgelaufschlemmung (450 g Kieselgel Woelm, Korngröße 0, 05-0, 2 mm) in Benzol / Aceton (97 : 3) beschickt. Die Schichthöhe betrug nach dem Absetzen 64 cm. Der Extrakt wurde in 20 ml Chloroform gelöst und mit 27, 5 g Celite verrieben. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels verblieb ein streufähiges Pulver, welches auf die Säule aufgebracht wurde. Entwickelt und eluiert wurde mit einer Mischung aus Benzol / Aceton (97 : 3). Das Eluat wurde in Fraktionen zu 20 ml aufgefangen. Dabei wurde eine Tropfgeschwindigkeit von 20 ml in 15 Min. gewählt. Der Vorlauf von 700 ml wurde verworfen.

3.1. Isolierung der Substanz He "d" (Gnaphaliin)

Die nach DC-Prüfung (auf Kieselgel F Woelm DC ; Laufmittel Benzol / Aceton (9 : 1)) einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt.

Die Fraktionen 71-90, die neben Gnaphaliin (He "d") ein Gemisch nicht näher identifizierter Substanzen enthielten, ergaben nach dem Einengen einen Rückstand von 0, 44 g. Zur präparativen DC-Trennung wurde

der Rückstand (440 mg) auf 5 Dickschichtplatten (Schichtdicke 1 mm ; Kieselgel F Woelm DC) aufgebracht. Nach zweimaligem Entwickeln in Benzol / Aceton (95 : 5) konnte die dem Gnaphaliin (He "d") entsprechende Zone entnommen werden. Das Kieselgel wurde mit 100 ml heißem Chloroform eluiert und das Eluat eingeengt. Durch Umkristallisieren aus Methanol / Chloroform wurden 20 mg aus 15, 0 g Chloroformextrakt (entspricht etwa 1 kg Droge) in Form gelb-oranger Tafeln (Schmp. 172-174°) erhalten.

3. 2. Isolierung der Substanz He "b" (Helipyron)

Beim Einengen der Fraktionen 91-132 wurde ein Rückstand von 0, 42 g , der neben Helipyron (He "b") wiederum ein Gemisch nicht näher identifizierter Substanzen enthielt, erhalten. Die präparative DC-Trennung wurde wie beim Gnaphaliin (s. 3. 1) durchgeführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Methanol mit einigen Tropfen Chloroform betrug die Ausbeute an Helipyron in Form weißer Nadeln (Schmp. 217°) 25 mg aus 15, 0 g Chloroformextrakt (entspricht etwa 1 kg Droge).

3. 3. Isolierung der Substanz He "e" (5, 7-Dimethoxyphthalid)

Aus den Fraktionen 133-182, die neben 5, 7-Dimethoxyphthalid (He "e") auch noch He "c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid) und andere nicht näher identifizierte Substanzen enthielten, wurden He "e" und He "c" durch präparative DC-Trennung isoliert. Da He "e" (5, 7-Dimethoxyphthalid) nur in sehr geringer Konzentration in der Pflanze enthalten ist, wurden die DC geprüften und gleichen Fraktionen von 10 Säulen vereinigt und eingeengt : der Rückstand betrug 2, 2 g. Der Rückstand wurde auf 20 Platten (Schichtdicke 1 mm ; Kieselgel F Woelm DC ; Größe 20 x 40 cm) aufgebracht. Nach dreimaligem Entwickeln in Benzol / Aceton (97 : 3) konnten die dem 5, 7-Dimethoxyphthalid (He "e") und die dem 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid (He "c") entsprechenden Zonen entnommen werden. Das Kieselgel wurde jeweils mit 300 ml heißem Methanol eluiert und das

Eluat eingeengt. Durch Umkristallisierung aus Aceton wurden 50 mg der Verbindung He "e" in Form weißer Platten (Schm. 151°) und durch Umkristallisieren aus Methanol / Chloroform wurden 200 mg der Verbindung He "c" in Form weißer Platten (Schmp. 182-184°) aus den entsprechenden Zonen erhalten. (10 Säulen a 15, 0 g Chloroformextrakt entsprechen etwa 10 kg Droge).

3.4. Isolierung der Substanz He "c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid)

He "c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid) befand sich außer in den Fraktionen 133-182 (s. S.103, 3.3.) auch in den Fraktionen 183-330. Nach dem Einengen ergaben sie einen Rückstand von 2, 0 g. Dreimaliges Umkristallisieren aus Chloroform / Methanol ergab ca. 200 mg der Verbindung He "c" in Form von weißen Platten (Schmp. 182-184°). (Ausbeute aus 15, 0 g Chloroformextrakt entsprechend 1 kg Droge).

3.5. Isolierung der Substanz He "a" (C_{14}- Körper)

Die letzten Eluatfraktionen (330-370) enthielten neben nicht näher identifizierten Substanzen die Hauptmenge an He "a". Nach dem Einengen der vereinigten Fraktionen hinterblieb ein öliger Rückstand von 0, 228 g, der durch präparative Dickschicht-Chromatographie auf 3 Platten (wie unter 3. 3) gereinigt wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol / Aceton wurden 60 mg der Verbindung He "a" in Form weißer Platten (Schmp. 172-174°) aus 15, 0 g Chloroformextrakt (entspricht etwa 1 kg Droge) erhalten.

4. Eigenschaften von Gnaphaliin (He "d")

Zusammensetzung: $C_{17}H_{14}O_6$ (314, 6), Schmp. 172-174° (Kofler-Heiztischmikroskop).

Reduktionsprobe (Shinoda):

1 mg der Verbindung He "d" wurde in einigen Tropfen Methanol gelöst und mit Magnesiumpulver und konz. Salzsäure versetzt. Die Farbe der

Lösung veränderte sich dabei nicht.

UV-Absorption : (in Methanol c = 0, 706 mg / 50, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 274 nm, ε = 31350 (lg ε = 4, 496)

$\lambda_{max.}$ = 352 nm, ε = 7350 (lg ε = 3, 866)

IR-Absorption : (1, 2 mg / 150 mg KBr)

682m, 710w, 742w, 768s, 799m, 813w, 835sh, 850w, 920sh, 930m, 938sh, 965sh, 983m, 995sh, 1015s, 1028m, 1064m, 1079m, 1100w, 1120sh, 1150s, 1170s, 1182sh, 1220s, 1290m, 1304s, 1316s, 1360s, 1405m, 1430sh, 1438s, 1450sh, 1482s, 1495sh, 1502s, 1546sh, 1556sh, 1566s, 1596s, 1640s, 1646s, 2835m, 2900sh, 2920m, 2980m, 3040m, 3055m, 3270m, breite Chelatbande von 2600-3500.

Massenspektrum : (70 eV / O, 4 A)

314 ($\underline{M}^+$, 1, 5), 299 (1, 9), 284 (100), 283 (89), 267 (4, 7), 266 (17, 1), 265 (9, 4), 256 (2, 3), 255 (11, 9), 254 (7, 9), 253 (13, 3), 241 (10, 8), 228 (1, 2), 226 (3, 1), 213 (2, 8), 207 (1, 6), 197 (1), 182 (4, 5), 171 (6, 7), 153 (7, 3), 152 (8, 8), 141 (5, 5), 139 (2, 3), 129 (4, 6), 128 (11, 2), 124 (7, 6), 118 (2, 6), 115 (8, 6), 111 (2, 6), 105 (14,6), 89 (8, 3), 77 (17, 1), 69 (12, 6), 51 (8, 7), 43 (6, 9), 18 (8, 4).

4.1. Vergleichschromatographie des He "d" mit authentischem *) und synthetischem **) Gnaphaliin

Das isolierte Gnaphaliin (He "d") wurde dünnschichtchromatographisch verglichen.

Adsorbens : Kieselgel-Fertigplatten Merck.

Laufmittel : (I) Toluol / Chloroform / Aceton (40 : 25 : 35)
(II) Benzol / Aceton (90 : 10)
(III) Benzol / Dioxan / Eisessig (90 : 25 : 4)

---

*) Ich danke Herrn Dr. D. OHLENDORF für die Überlassung einer Probe des aus Gnaphalium obtusifolium isolierten Gnaphaliins.

**) Ich danke Herrn Professor Dr. H. WAGNER für die Überlassung einer Probe des synthetischen 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavons.

	R_f-Werte			$FeCl_3$-1 % ig, methanol.
	(I)	(II)	(III)	
He"d"	0, 72	0, 6	0, 78	grün
Gnaphaliin aus Gn. obtusifolium	0, 72	0, 6	0, 78	grün
Gnaphaliin synthetisch	0, 72	0, 6	0, 78	grün

Tabelle : 10

IR-Überlagerungsspektren : (He "d" 1, 29 mg / 150 mg KBr ; Gnaphaliin aus Gnaphalium obtusifolium 1, 26 mg / 150 mg KBr). Das IR-Überlagerungsspektrum war deckungsgleich. (gleiche Werte wie unter 4.)

4.2. Mischschmelzpunkt des He"d" mit den unter 4.1. genannten Vergleichsprodukten

Schmp. He "d"	:	172-174 °C
Schmp. authent. Probe:		173-174 °C
Mischschmelzpunkt	:	171-174 °C

Tabelle:11

5. Eigenschaften von Helipyron (He "b")

Zusammensetzung : $C_{17}H_{20}O_6$ (320, 3), Schmp. 217° (Kofler-Heiztischmikroskop).

Elementaranalyse : (Substanz wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet)

Gef.: C 62, 91 %, H 6, 27 %

Ber.: C 63, 74 %, H 6, 29 % (für $C_{17}H_{20}O_6$)

UV-Absorption : (in Methanol c= 1, 89 / 100, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 293, 5 nm, ε = 14400 (lg ε = 4, 158)

IR-Absorption : (1, 1 mg / 150 mg KBr)

693w, 769m, 790m, 802s, 870w, 885w, 974w, 1058m, 1096m, 1128m, 1169w, 1188w, 1250s, 1270w, 1305w, 1340s, 1366s, 1392w, 1435sh, 1440sh, 1452m, 1460m, 1536sh, 1553sh, 1561sh, 1565sh, 1571s, 1578sh, 1612s, 1638m, 1665sh, 1672sh, 1678s, 1688s, 2630m, 2750m, 2850sh, 2870m, 2915m, 2965m, 3420m, von 2400 bis 3200 breite Chelatbande.

Massenspektrum : (70 eV / 0, 40 A)

320 (M^+, 100), 305 (0, 4), 302 (0, 73), 291 (16, 7), 274 (0, 73), 273 (0, 7), 263 (7, 75), 256 (1, 5), 245 (1, 63), 235 (4, 27), 207 (22, 7), 194 (1, 4), 180 (27, 3), 179 (9, 9), 167 (19, 8), 160 (2, 75), 155 (11, 5), 154 (21, 7), 151 (7, 75), 139 (16, 3), 137 (3, 4), 126 (21, 7), 113 (11, 1), 111 (4, 7), 95 (4, 0), 83 (18, 4), 71 (5, 5), 69 (7, 44), 67 (6, 7), 60 (2, 75), 57 (24, 6), 55 (15, 2), 53 (3, 72), 43 (20, 6), 41 (11, 9), 29 (19, 8), 27 (6, 63).

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-S-60 in $CDCl_3$)

-1, 21 ppm [τ] Multiplett, 2 H (zwei OH-Gruppen, die nach D_2O-Zusatz verschwinden), 6, 44 ppm [τ] Singulett, 2 H (Methylengruppe), 7, 38 ppm [τ] Quadruplett, 4 H (zwei $-CH_2$-Gruppen der Aethylgruppen), 8, 00 ppm [τ] Singulett, 6 H (zwei Methylgruppen), 8, 74 ppm [τ] Triplett, 6 H (zwei CH_3-Gruppen der Aethylgruppen).

5.1. Acetylierung von He "b" (Helipyron)

30 mg Helipyron wurden in 20 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid gelöst, mit 0, 1 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 3 Std. auf dem Wasserbad (100°C) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuumumlaufverdampfer bis zur Trockne eingeengt und zweimal mit Aethanol nachdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die organische Phase (Hypophase) wurde eingeengt und der verbleibende Rückstand zweimal aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute : 6, 7 mg weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 150-152°.

Das Acetat (He "b_{Ac}") ist in alkoholischer Lösung relativ unbeständig, so entsteht z. B. beim Umkristallisieren aus Methanol schon wieder das Ausgangsprodukt (Helipyron).

5.2. Eigenschaften von He"b_{Ac}" (Acetat des Helipyrons)

Zusammensetzung : $C_{21}H_{24}O_8$ (404, 4), Schmp. 150-152° (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Chloroform c= 2, 76 mg / 100, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 309 nm, ε = 14900 (lg ε = 4, 173)

IR-Absorption : (1, 1 mg / 150 mg KBr)

688w, 732w, 761w, 779w, 795sh, 845w, 860w, 885w, 910w, 953w, 967w, 1016w, 1047w, 1062w, 1070sh, 1098w, 1140sh, 1155sh, 1170sh, 1180m, 1202s, 1250sh, 1278w, 1298w, 1312w, 1345sh, 1362m, 1386w, 1398w, 1410w, 1425sh, 1430w, 1450w, 1536sh, 1545w, 1555sh, 1563s, 1568s, 1630sh, 1638w, 1660w, 1666w, 1692sh, 1701s, 1710s, 1754s, 2840w, 2860w, 2910m, 2940sh, 2965w, 3100-3600 schwache breite Bande.

Massenspektrum : (70 eV / 0, 4 A)

404 (M^+, 0, 7), 376 (0, 2), 362 (1, 3), 334 (0, 8), 320 (4, 9), 303 (0, 7), 302 (10, 5), 301 (1, 1), 291 (0, 5), 287 (0, 6), 274 (0, 5), 273 (0, 5), 263 (0, 7), 259 (0, 3), 246 (0, 6), 245 (1, 9), 235 (0, 2), 233 (0, 5), 231 (0, 3), 221 (0, 5), 217 (0, 5), 210 (1, 1), 208 (0, 4), 207 (1, 3), 205 (0, 4), 196 (34, 4), 181 (8, 6), 168 (10, 4), 167 (29, 6), 154 (4, 5), 153 (10, 1), 151 (2, 6), 149 (2, 6), 140 (8, 6), 139 (9, 7), 126 (9, 7), 125 (8, 6), 113 (10, 9), 112 (4, 5), 111 (6), 107 (1, 3), 105 (1, 1), 103 (1, 8), 97 (5, 4), 95 (3, 6), 93 (1, 6), 91 (1, 6), 83 (22, 1), 69 (12, 8), 67 (8, 6), 57 (22, 7), 55 (16, 5), 53 (6, 6), 43 (100).

6. Eigenschaften von He "e" (5, 7-Dimethoxyphthalid)

Zusammensetzung : $C_{10}H_{10}O_4$ (194, 2), Schmp. 151° (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Methanol c= 0, 159 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 256 nm, ε = 15000 (lg ε = 4, 176)

$\lambda_{max.}$ = 289, 5 nm, ε = 4740 (lg ε = 3, 676)

IR-Absorption : (1, 21 mg / 150 mg KBr)

670w, 682m, 732w, 745w, 775m, 834s, 930w, 962w, 982w, 1003s, 1019s, 1027s, 1048s, 1080m, 1088s, 1154s, 1177m, 1194s, 1211sh, 1218s, 1300sh, 1312m, 1338s, 1360w, 1418s, 1421sh, 1440sh, 1444s, 1460s, 1488s, 1525w, 1532w, 1540w, 1550w, 1578sh, 1582sh, 1590s, 1602s, 1608sh, 1625sh, 1654w, 1698w, 1732s, 1742s, 1748s, 1750sh, 1786w, 2820w, 2900m, 2920m, 2950m, 2990w, 3005w, 3085w, 3185w, 3400sh, 3450m.

Massenspektrum : (70 eV / 0, 28 A)

194 (M^+, 100), 193 (0, 92), 191 (0, 87), 179 (0, 97), 178 (1, 1), 176 (50), 165 (47, 7), 164 (18, 3), 159, 7 (m , 2, 0), 151 (2, 3), 148 (95, 4), 135 (22, 5), 124, 5 (m , 0, 6), 122 (10), 120 (9, 7), 119 (4, 9), 109 (3, 1), 107 (9, 2), 106 (10, 6), 105 (3, 4), 93 (5, 9), 92 (7, 8), 91 (4, 5), 79 (6, 6), 78 (9, 1), 77 (11, 0), 76 (4, 9), 75 (5, 5), 74 (3, 5), 69 (8, 9), 65 (4, 2), 64 (5, 4), 63 (11, 6), 62 (8, 6), 51 (9, 5), 50 (8, 8), 43 (2, 8), 41 (2, 2), 39 (4, 3), 38 (3, 0).

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-S-60 in DMSO d_6)

3, 4 ppm [τ] Multiplett, 2 H (zwei aromatische Protonen), 4, 8 ppm [τ] Singulett, 2 H (nicht aufgespaltene -CH_2-Gruppe), 6, 14 ppm [τ] Singulett, 6 H (zwei -OCH_3-Gruppen).

6.1. Vergleich des He"e" mit authentischem 5, 7-Dimethoxyphthalid (s. 7.)

Das isolierte He "e" wurde dünnschichtchromatographisch mit dem Methylprodukt von He "c" (5, 7-Dimethoxyphthalid) verglichen.

Adsorbens : Kieselgel-Fertigplatten Merck

Laufmittel : Benzol / Aceton (90 : 10)

Der R_f-Wert für beide Substanzen war 0, 43.

IR-Überlagerungsspektrum :

Das IR-Überlagerungsspektrum von He "e" mit dem Methylprodukt von He "c" war deckungsgleich (gleiche Werte, s. 6. und 7.)

NMR-Spektren :

Das NMR-Spektrum gab ebenfalls übereinstimmende Ergebnisse. (s. 6. und 7.)

6.2. Mischschmelzpunkt des He "e" mit dem Methylprodukt von He "c" (5,7-Dimethoxyphthalid)

Schmp. He "e"	:	151 °C
Schmp. d. Methylproduktes	:	151 °C
Mischschmelzpunkt	:	150-151 °C

7. Eigenschaften von He "c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid)

Zusammensetzung : $C_9H_8O_4$ (180,2), Schmp. 182-184 ° (Kofler-Heiztischmikroskop).

Elementaranalyse : (Substanz wurde bei 80° im Hochvakuum getrocknet)

Gef.: C 60,68 % , H 4,69 %

Ber.: C 60,0 %, H 4,48 % (für $C_9H_8O_4$)

UV-Absorption : (in Methanol c= 0,205 mg / 10,00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 255 nm, ε = 14500 (lg ε = 4,161)

$\lambda_{max.}$ = 291 nm, ε = 4070 (lg ε = 3,61)

IR-Absorption : (1,2 mg / 150 mg KBr)

660m, 688m, 740m, 750w, 779s, 798w, 838w, 862s, 942w, 1004s, 1030m, 1057s, 1063s, 1075sh, 1163s, 1196s, 1211s, 1223s, 1300sh, 1334s, 1338sh, 1360sh, 1370m, 1382m, 1452s, 1458sh, 1468s, 1490w, 1498w, 1512w, 1550w, 1562w, 1570w, 1605sh, 1610s, 1618s, 1622sh, 1638s, 1672w, 1690sh, 1702sh, 1708s, 1718s, 1722s, 1735s, 1750sh, 1800w, 2540w, 2590w, 2650sh, 2695m, 2745m, 2800m, 2835m, 2860m, 2925s, 2975s, 3030s, 3120sh, 3220w, 3390s, 3490s, 3500sh, von

2400-3300 breite Chelatbande.

Massenspektrum : (70 eV / Hand.)

180 (M^+, 100), 151 (100), 135 (0, 65), 127 (0, 28), 123 (1, 6), 122 (2, 67), 121 (1, 97), 108 (1, 94), 95 (2, 73), 69 (3, 6), 51 (2, 95), 39 (2, 73).

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-S-60 in DMSO d_6)

3, 4 ppm [τ] Multiplett, 2 H (zwei aromatische Protonen), 4, 83 ppm [τ] Singulett, 2 H (nicht aufgespaltene $-CH_2$-Gruppe), 6, 2 ppm [τ] Singulett, 3 H (eine $-OCH_3$-Gruppe).

7.1. Acetylierung von He "c"

30 mg He"c" (5-Methoxy-7-hydroxyphthalid) wurden in 1, 5 ml Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 1, 5 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Std. lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 15 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde nach 3 Std. abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 26, 2 mg des He "c"-Monoacetats (He "c_{Ac}") als weiße Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 140° erhalten.

7.2. Eigenschaften von He "c"-Acetat

Zusammensetzung : $C_{11}H_{10}O_5$ (222, 2), Schmp. 140° (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Methanol c= 0, 174 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 255 nm, ε = 16580 (lg ε = 4, 219)

IR-Absorption : (1, 27 mg / 150 mg KBr)

675m, 710m, 738m, 751w, 780m, 840m, 848s, 888s, 939w, 998s, 1023s, 1038s, 1050s, 1058s, 1068s, 1110w, 1140-1150s, 1175-1185s, 1195sh, 1212m, 1225s, 1308s, 1339s, 1358s, 1378s, 1385sh, 1422m, 1435s, 1445s, 1455m, 1485s, 1490sh, 1558w, 1568w, 1575w, 1600s, 1610s, 1618s, 1645w, 1650w, 1668w, 1682w, 1700m, 1718sh, 1728sh, 1733s, 1740s, 1750s, 1775s, 2840w, 2915w, 2940w, 2980w, 3095w,

3210w, 3400sh, 3450w.

7.3. Methylierung von He "c"

2,14 g N-(Tolylsulfonyl-4-)-N-methyl-nitrosamid wurden in 30 ml wasserfreiem Äther gelöst. Zur eisgekühlten Lösung wurden 10 ml 4 % iger methanolischer Kalilauge langsam hinzugegeben. Nach 5 Minuten wurde die methanolische Diazomethanlösung auf dem Wasserbad in eine mit 25 ml Äther gefüllte eisgekühlte Vorlage überdestilliert. 30 mg He "c" wurden in Methanol gelöst und mit ca. 10 ml Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. lang bei -4°C aufbewahrt. Der Verlauf der Methylierung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. (Kieselgel F Woelm DC, Laufmittel Benzol / Aceton 9 : 1). Nach 4 Std. wurde das Lösungsmittel am Vakuumumlaufverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute : 28,2 mg der Verbindung He "c_{Me}" (= He "e" = 5,7-Dimethoxyphthalid) vom Schmelzpunkt 151°.

7.4. Eigenschaften von He "c_{Me}" (5,7-Dimethoxyphthalid)

Zusammensetzung : $C_{10}H_{10}O_4$ (194,2), Schmp. 151° (Kofler-Heiztischmikroskop).

IR-Absorption : (1,16 mg / 150 mg KBr)

670w, 682m, 732w, 745w, 775m, 834s, 930w, 962w, 982w, 1003s, 1019s, 1027s, 1048s, 1080m, 1088s, 1154s, 1177m, 1194s, 1211sh, 1218s, 1300sh, 1312m, 1338s, 1360w, 1418s, 1421sh, 1440sh, 1444s, 1460s, 1488s, 1525w, 1532w, 1540w, 1550w, 1578sh, 1582sh, 1590s, 1602s, 1608sh, 1625sh, 1654w, 1698w, 1732s, 1742s, 1748s, 175osh, 1786w, 2820w, 2920m, 2950m, 2990w, 3005w, 3085w, 3185w, 3400sh, 3450m.

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-S-60 in DMSO d_6)

3,4 ppm [τ] Multiplett, 2 H (zwei aromatische Protonen), 4,8 ppm [τ] Singulett, 2 H (nicht aufgespaltene -CH_2-Gruppe), 6,14 ppm [τ] Singu-

lett, 6 H (zwei $-OCH_3$-Gruppen).

7.5. Vergleich des He"c" mit authentischem 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid*) (DC und Mischschmelzpunkt)

Das isolierte He "c" wurde dünnschichtchromatographisch mit authentischem 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid verglichen.

Adsorbens : Kieselgel-Fertigplatten Merck

Laufmittel : Benzol / Aceton (90 : 10)

Der R_f-Wert für beide Substanzen war 0, 3.

Schmp.	He "c"	: 182-184 °C
Schmp.	authent. Probe	: 180-183 °C
Mischschmelzpunkt		: 180-184 °C

8. Eigenschaften von He "a" (C_{14}-Körper)

Zusammensetzung : $C_{14}H_{20}O_4$ (252, 3), Schmp. 172-174° (Kofler-Heiztischmikroskop).

Elementaranalyse : (Substanz wurde bei 80°im Hochvakuum getrocknet)

Gef.: C 66, 80 %, H 7, 69 %

Ber.: C 66, 64 %, H 7, 99 % (für $C_{14}H_{20}O_4$)

UV-Absorption : (in Methanol c= 1, 17 mg / 50, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 290, 7 nm, ε = 8270 (lg ε = 3, 917)

IR-Absorption : (1, 27 mg / 150 mg KBr)

652m, 685w, 716w, 740w, 758m, 785sh, 800sh, 815w, 845w, 873w,

---

*)Ich danke Herrn Professor Dr. V. HEROUT für die Überlassung einer aus Helichrysum arenarium isolierten Probe 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid.

970m, 999w, 1010sh, 1021m, 1048m, 1090sh, 1092s, 1128s, 1215-1225s, 1250s, 1260s, 1344m, 1358m, 1362m, 1370m, 1378m, 1385sh, 1420sh, 1430sh, 1450sh, 1458s, 1490sh, 1500sh, 1512sh, 1518s, 1528s, 1533s, 1545s, 1548sh, 1560sh, 1565s, 1570s, 1575s, 1610sh, 1618s, 1622s, 1629s, 1638s, 1647s, 1655s, 1660s, 1670sh, 1675s, 1680sh, 1718s, 2500sh, 2700sh, 2870m, 2920s, 2950s, 3050sh, 3400w, von 2400-3400 breite Chelatbande.

Massenspektrum : (70 eV / 0, 16 A)

252 (M^+, 5, 9), 238 (1, 97), 210 (0, 41), 195 (0, 14), 168 (100), 153 (1, 18), 149 (1, 16), 140 (3, 03), 139 (3, 15), 125 (3, 6), 122 (1, 19), 117 (1, 07), 111 (3, 15), 101 (1, 37), 95 (1, 48), 91 (1, 98), 85 (5, 8), 83 (6, 35), 71 (2, 22), 57 (23, 1), 43 (12, 75), 41 (6, 8), 29 (6, 8), 27 (3, 95).

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-HA-100)

in CD_3OD :5, 9 ppm $[\tau]$ Quadruplett, 1 H, 7, 4 ppm $[\tau]$ Multiplett, 1 H, 7, 95 ppm $[\tau]$ Singulett, 3 H (Methylgruppe), 8, 07 ppm $[\tau]$ Singulett, 3 H (Methylgruppe), bei 8, 65 ppm $[\tau]$ überlagern sich zwei Signale : ein Multiplett, 1 H und ein Dublett, 3 H (Methylgruppe), von 8, 9-9, 4 ppm $[\tau]$ überlagern sich mehrere Signale, 6-7 H.

in $CDCl_3$: 6, 15 ppm $[\tau]$ Quadruplett, 1 H , 7, 4 ppm $[\tau]$ Multiplett, 1 H , 7, 98 ppm $[\tau]$ Singulett, 6 H (zwei Methylgruppen), bei 8, 6 ppm $[\tau]$ überlagern sich zwei Signale : ein Multiplett, 1 H und ein Dublett, 3 H (Methylgruppe), von 8, 85-9, 3 ppm $[\tau]$ überlagern sich mehrere Signale, 6-7 H.

8.1. Hydrierung von He "a" (C_{14}-Körper)

30 mg der Verbindung He "a" wurden in 1, 3 ml Isopropanol gelöst und mit 0, 6 ml über Al_2O_3 gereinigtem Dioxan, mit 66 mg Amberlite und 1, 5 mg $NaBH_4$ versetzt. Die Mischung wurde 3 Std. bei 20° aufbewahrt. Der Verlauf der Hydrierung wurde chromatographisch verfolgt. (Kieselgel F Woelm DC, Laufmittel Benzol / Aceton 9 : 1). Nach 3 Std. wurde das Reaktionsgemisch auf 3 ml Methanol / Eisessig (2 : 1) gegossen und am Vakuumumlaufverdampfer eingeengt. Der Rück-

stand wurde mit Äther ausgeschüttelt. Ausbeute : 6, 6 mg öliger Rückstand, der nicht kristallin wurde. (Verbindung He "a_H").

8.2. Eigenschaften des hydrierten He "a" (He "a_H")

Zusammensetzung : $C_{14}H_{22}O_4$ (254, 3), ölige Substanz.
Massenspektrum : (70 eV / 0, 2 A)
254 (M^+, 3, 08), 240 (1, 25), 197 (1, 83), 181 (0, 62), 168 (100), 152 (3, 48), 140 (9, 4), 125 (8, 95), 111 (5, 27), 101 (3, 38), 83 (21, 8), 71 (6, 5), 57 (9, 2), 55 (12, 7), 43 (18, 3), 39 (6, 5), 29 (16, 5).

8.3. Hydrierung und anschließende Acetylierung von He "a"

30 mg der Verbindung He "a" wurden wie unter 8.1. hydriert und anschließend wie folgt acetyliert : der ölige Rückstand wurde in 1 ml Pyridin gelöst, die eisgekühlte Lösung mit 1 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Std. lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 10 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde nach 3 Std. abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 7, 2 mg des He"a_{HAc}" als farblose Platten vom Schmelzpunkt 150-155° erhalten.

8.4. Eigenschaften der hydrierten und acetylierten Verbindung von He "a" (He "a_{HAc}")

Zusammensetzung : $C_{18}H_{26}O_6$ (338, 4), Schmp. 150-155° (Kofler-Heiztischmikroskop).
UV-Absorption : (in Methanol c= 0, 231 mg / 10, 00 ml)
$\lambda_{max.}$ = 290 nm, ε = 6730 (lg ε = 3, 828)
IR-Absorption : (1, 18 mg / 150 mg KBr)
662w, 675w, 708w, 750sh, 760w, 790w, 812w, 875w, 896w, 920w, 950sh,

962m, 978w, 1000sh, 1015m, 1025sh, 1035m, 1078m, 1100m, 1126m, 1160sh, 1178s, 1210s, 1235s, 1306w, 1370s, 1380sh, 1398s, 1412s, 1428w, 1438w, 1460m, 1464m, 1490w, 1498w, 1508w, 1520w, 1535w, 1542w, 1555sh, 1565sh, 1573sh, 1578s, 1630sh, 1645sh, 1648s, 1657s, 1664s, 1670sh, 1700w, 1740s, 2870m, 2915m, 2960s, 3100m.

Massenspektrum : (70 eV)

338 (M^+, 0, 1), 296 (0, 1), 284 (0, 9), 280 (0, 2), 278 (0, 2), 266 (6, 8), 241 (19, 1), 236 (2, 2), 224 (9, 6), 207 (11, 7), 199 (100), 185 (20, 9), 181 (80), 168 (14, 2), 154 (15, 3), 145 (67, 3), 125 (111), 116 (28), 103 (62), 97 (66), 83 (45, 4), 69 (100), 57 (85, 5), 43 (390), 29 (42, 7), 28 (31, 1), 27 (23, 5).

8.5. Methylierung von He "a"

50, 0 mg He "a" wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 20 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt. (Darstellung von Diazomethan s. 7. 3.). Die Reaktionsmischung wurde 3 Std. lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der Verlauf der Methylierung wurde chromatographisch verfolgt. (Kieselgel F Woelm DC, Laufmittel Benzol / Aceton 9 : 1). Danach wurde das Lösungsmittel am Vakuumlaufverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel im System Benzol / Aceton (95 : 5) gereinigt. Das abgetrennte Methylprodukt wurde mit heißem Methanol vom Kieselgel eluiert. Ausbeute : 15, 4 mg öliger Rückstand, der nicht kristallin wurde. (Verbindung He "a_{Me}").

8.6. Eigenschaften von He "a_{Me}" (Methylprodukt von He "a")

Zusammensetzung : $C_{15}H_{22}O_4$ (266, 3), ölige Substanz.

UV-Absorption : (in Methanol c = 0, 269 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 267 nm, ε = 7470 (lg ε = 3, 873)

IR-Absorption : (1, 3 mg / 150 mg KBr)
678w, 765s, 813w, 845w, 860w, 903w, 945w, 968m, 987m, 1000w, 1007w, 1025m, 1044m, 1072w, 1090w, 1105w, 1122m, 1166s, 1186m, 1249s, 1284w, 1317s, 1350w, 1366s, 1380s, 1408s, 1438sh, 1445sh, 1450sh, 1458sh, 1460s, 1500w, 1530w, 1555sh, 1590s, 1606s, 1645sh, 1652sh, 1658s, 1711s, 2850sh, 2860m, 2915s, 2945s, 2970m, 3400w.
Massenspektrum : (70 eV)
266 (M^+, 18, 4), 252 (0, 27), 196 (3, 25), 182 (100), 167 (6, 4), 153 (3, 37), 139 (3, 14), 122 (1, 8), 115 (1, 45), 85 (4, 22), 83 (6, 03), 67 (2, 41), 57 (9, 04), 41 (6, 8), 29 (6, 8), 18 (7, 4).
NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-HA-100 in $CDCl_3$)
6, 0 ppm[τ]Quadruplett, 1 H, 6, 1 ppm[τ]Singulett, 3 H (eine $-OCH_3$-Gruppe), 7, 5 ppm[τ]Multiplett, 1 H, 7, 94 ppm[τ]Singulett, 3 H (eine Methylgruppe), bei 8, 6 ppm[τ]überlagern sich zwei Signale : 1 Multiplett, 1 H und ein Dublett, 3 H (eine Methylgruppe), 8, 15 ppm[τ] Singulett, 3 H , (eine Methylgruppe), von 8, 8- 9, 35 ppm[τ]überlagern sich mehrere Signale, 6-7 H.

8.7. Salzbildung von He "a"

5 mg der Verbindung He "a" wurden in aethanolischer KOH gelöst und mit einigen Tropfen Äther versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Der Niederschlag wurde am nächsten Morgen mit Äther nachgewaschen und dann getrocknet.

8.8. Eigenschaften des Salzes von He "a"

Massenspektrum : keine charakteristischen peaks.
IR-Spektrum : (1, 26 mg / 150 mg KBr)
660-70w, 705w, 805w, 815s, 827m, 870m, 960s, 1002w, 1052s, 1067s, 1096m, 1108m, 1164w, 1270sh, 1288s, 1303s, 1330w, 1363s, 1382m, 1398s, 1410sh, 1435m, 1450sh, 1475w, 1500w, 1530w, 1550w, 1560w,

1568w, 1620m, 1632s, 1640s, 1650sh, 1655s, 1662s, 1668s, 1680s, 1685sh, 2720w, 2850w, 2885m, 2910m, 2945m, 3350m, breite Bande von 2400-3500.

9. Synthese von 4, 4′-Dihydroxy-6, 6′-dimethyl-3, 3′-methylen-di-pyr-2-on (A)*)

3, 0 g Triacetsäurelacton wurden in 200 ml Methanol gelöst und mit 40 ml Formalinlösung versetzt. Nach dreitägigem Stehenlassen wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der kristalline Rückstand wurde aus Aethanol umkristallisiert. Ausbeute : 2, 3 g farblose nadelförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 248-254 °(Zersetzung).

9.1. Eigenschaften von 4, 4′-Dihydroxy-6, 6′-dimethyl-3, 3′-methylen-di-pyr-2-on (Verbindung A)

Zusammensetzung : $C_{13}H_{12}O_6$ (264, 2), Schmp. 248-254°(unter Zersetzung), (Kofler-Heiztischmikroskop).

IR-Absorption : (1, 2 mg / 150 mg KBr)

668w, 750m, 762s, 790sh, 820s, 864s, 984s, 1006w, 1035m, 1068m, 1080sh, 1100w, 1134w, 1146w, 1168s, 1179w, 1228s, 1259w, 1298s, 1340s, 1350s, 1354s, 1376m, 1405sh, 1412sh, 1422m, 1430m, 1442m, 1450m, 1455sh, 1480sh, 1490m, 1502m, 1508m, 1514sh, 1518m, 1523m, 1535sh, 1538s, 1542s, 1550sh, 1555s, 1560s, 1565-75s, 1598s, 1606s, 1620s, 1636s, 1644s, 1652sh, 1660sh, 1665s, 1679s, 1725w, 2400w, 2505w, 2520w, 2600sh, 2630m, 2660m, 2750m, 2780m, 2835m, 2905m, 2945m, 3065s, 3200sh, 3400m, breite Chelatbande von 2400-3300.

NMR-Spektrum : (aufgenommen mit dem Varian-S-60 in $CDCl_3$)

-0, 78 ppm[τ]Singulett, 2 OH-Gruppen, 3, 94 ppm[τ]Singulett, 2 H (2 H an C=C), 6, 44 ppm[τ]Singulett, 2 H (Methylengruppe), 7, 64 ppm[τ] Singulett, 6 H (zwei Methylgruppen).

*)Ich danke Frl. J. Schulz für die Synthese der Verbindung (A)

10. Eigenschaften von Triacetsäurelacton

Zusammensetzung : $C_6H_6O_3$ (126, 1), Schmp. 188-190° (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Chloroform c= 0, 229 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 286 nm, ε = 6120 (lg ε = 3, 78)

IR-Absorption : (1, 2 mg / 150 mg KBr)

686w, 726m, 810s, 835s, 852m, 876m, 988s, 1038m, 1120w, 1146m, 1188s, 1220sh, 1250s, 1258s, 1300s, 1338s, 1378m, 1415sh, 1425sh, 1430m, 1460sh, 1485s, 1504s, 1528s, 1537s, 1548sh, 1575s, 1605sh, 1610s, 1616s, 1620s, 1628s, 1692sh, 1700s, 1710s, 1742s, 1770s, 2470sh, 2550sh, 2610s, 2720s, 2800s, 2890sh, 2910s, 2940s, 2970s, 3075s, 3400w, von 2400-3500 breite Chelatbande.

10.1. Acetylierung von Triacetsäurelacton

100 mg Triacetsäurelacton wurden in 30 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid gelöst, mit 0, 15 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 3 Std. lang auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuumumlaufverdampfer bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die Chloroformphase wurde eingeengt und der verbleibende Rückstand (94 mg) durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel im System Benzol / Aceton (95 : 5) gereinigt. Das abgetrennte Acetat wurde mit heißem Chloroform eluiert und aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute : 32, 2 mg farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 45-47°.

10.2. Eigenschaften von O-Acetyl-triacetolacton

Zusammensetzung : $C_8H_8O_4$ (168, 2), Schmp. 45-47° (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Chloroform c= 1, 01 mg / 50, 00 ml)
$\lambda_{max.}$ = 296 nm , ε = 6520 (lg ε = 3, 813)
IR-Absorption : (1, 2 mg / 150 mg KBr)
650w, 690w, 830w, 857m, 892w, 973m, 989w, 1010m, 1031m, 1130s, 1145s, 1185s, 1207m, 1252w, 1312w, 1363m, 1392m, 1425m, 1440m, 1530w, 1540sh, 1550m, 1558s, 1563s, 1570s, 1605sh, 1615sh, 1624m, 1633s, 1640s, 1670m, 1685sh, 1695sh, 1700s, 1710s, 1717s, 1727s, 1734sh, 1770sh, 1772s, 2550w, 2620w, 2710w, 2840w, 2910m, 2950m, 2990w, 3080m, 3450m, breite Chelatbande von 2400-3500.

11. Eigenschaften von 5, 7-Dihydroxyflavanon *)

Zusammensetzung : $C_{15}H_{12}O_4$ (256, 3), Schmp. 202-204° (Kofler-Heiztischmikroskop).
UV-Absorption : (in Methanol c= 0, 22 mg / 10, 00 ml)
$\lambda_{max.}$ = 290 nm , ε = 16000 (lg ε = 4, 202)

11.1. Acetylierung von 5, 7-Dihydroxyflavanon

30 mg der Verbindung wurden mit Essigsäureanhydrid in Pyridin (Versuchsbedingungen s. 7. 1.) acetyliert.
Ausbeute : 12, 2 mg des Acetats in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 127-128°.

11.2. Eigenschaften von 5, 7-Diacetoxyflavanon

Zusammensetzung : $C_{19}H_{16}O_6$ (340, 3), Schmp. 127-128° (Kofler-Heiztischmikroskop).

---

*) Ich danke Herrn Dr. L. BARTEL für die Überlassung einer Probe des synthetischen 5, 7-Dihydroxyflavanons.

UV-Absorption : (in Aethanol c = 1, 442 mg / 50, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 259 nm , ε = 6200 (lg ε = 3, 792)

$\lambda_{max.}$ = 316 nm , ε = 2240 (lg ε = 3, 35)

12. Eigenschaften von Obtusifolin *)

Zusammensetzung : $C_{24}H_{22}O_7$ (422, 4), Schmp. 202-206 ^{o} (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Methanol c = 0, 23 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 293 nm , (lg ε = 4, 38)

12.1. Eigenschaften von Obtusifolin - Triacetat *)

Zusammensetzung : $C_{30}H_{28}O_{10}$ (548, 6), Schmp. 164-170^{o} (Kofler-Heiztischmikroskop).

UV-Absorption : (in Methanol c = 0, 21 mg / 10, 00 ml)

$\lambda_{max.}$ = 262 nm (lg ε = 4, 04)

$\lambda_{max.}$ = 308 nm (lg ε = 4, 02)

---

*) Ich danke Herrn Dr. D. OHLENDORF für die Überlassung der Werte und Kurven.

VII. DISKUSSION

Wie in der Einleitung dargelegt wurde, sollte die Arbeit neue chemotaxonomische Beweise über die Zusammengehörigkeit der Gattungen Helichrysum und Gnaphalium zu einer gemeinsamen Gattung erbringen. Die Anwendung chemischer Merkmale zur systematischen Einordnung ist jedoch nur unter erheblichen Vorbehalten möglich, da die Untersuchungen der chemischen Inhaltsstoffe häufig noch sehr lückenhaft sind. Zu berücksichtigen ist ferner (siehe auch Dissertation SCHWARZ (2)), daß Inhaltsstoffe, die in sehr geringer Konzentration auftreten, leicht der Beobachtung entgehen. Ein negativer Beweis, d. h. der Beweis des Fehlens eines Stoffes in einer Pflanze, ist sehr schwer zu erbringen.

Will man also chemische Merkmale zur taxonomischen Einordnung der Pflanzen heranziehen, so ist es wichtig, eine möglichst große Anzahl verschiedener Inhaltsstoffe zu erfassen. Dieser seltene Fall ist bei Helichrysum arenarium gegeben. Bei der Isolierung verschiedener Inhaltsstoffe standen eindeutig Stoffe mit Flavonoid-Grundgerüst im Vordergrund. Daneben wurden jedoch auch phenolische Stoffwechselprodukte aus der Stoffgruppe der Phthalide sowie Cumarine beschrieben. Weiterhin wurden ubiquitäre Sterine, Kohlenwasserstoffe und verschiedene Pflanzensäuren nachgewiesen (ausführliche Lit.-Angaben : Dissertation SCHWARZ).

Über den chemotaxonomischen Wert der Flavonoide wurde schon in früheren Arbeiten (2, 3) diskutiert. Nachdem SCHWARZ (2) auch in Helichrysum arenarium ein in B-Ring unsubstituiertes, im A-Ring hochsubstituiertes, Flavon als "Spureninhaltsstoff" isoliert hatte, gelang auch OHLENDORF (3) aus Gnaphalium obtusifolium die Isolierung 4 verschiedener Flavone, die alle ein ähnliches Substitutionsmuster aufwiesen. Bei diesen Flavonen fiel die unübliche "Sekundärhydroxylierung" und die "Methylierungsaktivität" auf, die sowohl bei Helichrysum arenarium als auch bei Gnaphalium obtusifolium beobachtet wurde.

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit gelang ebenfalls die Isolierung

eines Flavons (5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxy-flavon), das im B-Ring unsubstituiert, im A-Ring dagegen hochsubstituiert ist. Die Identifizierung gelang durch Vergleich mit authentischem aus Gnaphalium obtusifolium isoliertem Gnaphaliin. Schon hier zeigte sich offensichtlich, vom chemotaxonomischen Standpunkt aus, die nahe Verwandschaft von Helichrysum und Gnaphalium. Erstaunlich ist, daß bei Helichrysum italicum bisher erst dieses eine Flavon isoliert und identifiziert werden konnte. Ob das vorliegende Flavon mit einem der von DI MODICA und S. TIRA (7) beschriebenen Flavone identisch ist, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Die Identifizierung dieser Verbindung dürfte bisher wegen der geringen Menge (isoliert in einer Ausbeute von 0, 0005 %) Schwierigkeiten bereitet haben.

Ein wichtiges chemotaxonomisches Merkmal zur Zugehörigkeit der Familie der Compositae, evtl. auch zur Gattung Helichrysum dürfte jedoch das Vorkommen der Phthalide sein, da diese im Pflanzenreich bisher verhältnismäßig selten aufgefunden wurden. VRKOC, HEROUT und SORM (65) isolierten aus Helichrysum arenarium 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid, 5, 7-Dihydroxyphthalid und das Monoglucosid des 5-Methoxy-7-hydroxyphthalids. Im vorliegendem Fall gelang die Isolierung von 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid in größerer Ausbeute (0, 02%) und 5, 7-Dimethoxyphthalid, das bisher noch nicht gefunden wurde.

Auch hier fällt, wie bei den Flavonoiden, die "Methylierungsaktivität" der Pflanze auf. Im Rahmen der chemotaxonomischen Untersuchungen wäre es jetzt interessant, ob auch in Gnaphalium obtusifolium oder anderen Gnaphalium-Arten Phthalide enthalten sind.

Die dritte in Helichrysum italicum isolierte Stoffgruppe kann ebenfalls zur chemotaxonomischen Wertbestimmung herangezogen werden. Bei der aus Helichrysum italicum isolierten Verbindung He"b" (Helipyron) handelt es sich um ein dimeres α-Pyron-Derivat, welches in dieser Form in der Natur bisher noch nicht gefunden wurde. Hierbei handelt es sich um ein 4, 4'-Dihydroxy-5, 5'-dimethyl-6, 6'-diaethyl-3, 3'-methylendi-pyr-2-on. Von größter chemotaxonomischer Bedeutung dürfte jedoch sein, daß es sich bei dem aus Gnaphalium obtusifolium isoliertem

Obtusifolin um ein 5, 7-Dihydroxyflavanon handelt, welches am C-8-Atom über eine Methylenbrücke mit einem 4-Hydroxy-5-methyl-6-aethyl-pyr-2-on verknüpft ist. Das Auffinden dieses α-Pyron-Bausteines in beiden Gattungen läßt die Frage nach ein und derselben Gattung für Helichrysum und Gnaphalium wieder in den Vordergrund treten.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Der Petrolätherextrakt der oberirdischen Teile von Helichrysum italicum wurde durch die Ausschüttlung mit 60%igem Aethanol in eine hydrophile und eine lipophile Phase getrennt. Die Chloroformausschüttlung des hydrophilen Anteils wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit dem Laufmittel Benzol/Aceton (97:3) aufgetrennt. Dabei wurden folgende Stoffe isoliert :

1.) Die Verbindung He"d" erwies sich als 5, 7-Dihydroxy-3, 8-dimethoxyflavon. Die Identifizierung gelang durch spektroskopischen Vergleich mit authentischem natürlichen und synthetischen Gnaphaliin.

2.) Die Verbindung He"c" wurde als 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid ermittelt. Der Beweis gelang wiederum hauptsächlich durch spektroskopischen Vergleich mit authentischem aus Helichrysum arenarium isoliertem 5-Methoxy-7-hydroxyphthalid.

3.) Die Verbindung He"e" konnte als 5, 7-Dimethoxyphthalid identifiziert werden. Die Struktur wurde durch das Methylderivat der Verbindung He"c" bewiesen.

4.) Die Verbindung He"b" wurde durch spektroskopische und chemische Untersuchungen als ein α-Pyron-Derivat identifiziert. Bei der Verbindung He"b" handelt es sich um 4, 4′-Dihydroxy-5, 5′-dimethyl-6, 6′-diaethyl-3, 3′-methylendi-pyr-2-on. Der spektroskopische Beweis wurde hauptsächlich durch UV-Vergleich mit Triacetsäurelacton (und O-Acetyl-triacetolacton), Obtusifolin (und dessen Acetat) und 5, 7-Dihydroxyflavanon (und dessen Acetat) und durch NMR-Vergleich mit synthetischem 4, 4′-Dihydroxy-6, 6′-dimethyl-3, 3′-methylendi-pyr-2-on geführt.

5.) Die Verbindung He"a" wurde isoliert und charakterisiert. Wegen der geringen Substanzmenge konnte die Konstitution der Verbindung nicht ermittelt werden.

Die Isolierung und Identifizierung des Flavons, der beiden Phthalide sowie des α-Pyron-Derivates wurde zum Anlass genommen, die chemotaxonomische Zusammengehörigkeit von Gnaphalium und Helichrysum zu einer gemeinsamen Gattung zu diskutieren.

Das Auffinden des dimeren α-Pyron-Derivates wurde zum Anlaß genommen, Literatur über die Stoffgruppe der α-Pyrone näher zu studieren.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

(1) H. RIMPLER : Dissertation Freie Universität Berlin (1964)

(2) R. SCHWARZ : Dissertation Freie Universität Berlin (1968)

(3) D. OHLENDORF : Dissertation Freie Universität Berlin (1970)

(4) R. HÄNSEL, D. OHLENDORF und A. PELTER, Z. Naturf. (im Druck)

(5) A. ROSOL, Monatshs. 5, 94, (1884)

(6) G. DI MODICA und S. TIRA, Ann. Chimica, 48, 681, (1958)

(7) G. DI MODICA und S. TIRA, Ann. Chimica, 53, 764, (1963)

(8) HEGI, VI / B, Lieferung 2, 158-159 (1965)

(9) R. BENIGNI, C. CAPRA und P. E. CATTORINI : Piante Medicinali, farmacologia e terapia, Band 1, Inverni & Della Beffa, Milano, 533, (1962)

(10) L. SANTINI, a) Considerazioni sugli effetti terapeutici dell' Elicriso, Tipografia Salvietti, Castelmuovo Garfagnana, (1948)- b) Atti della Soc. Lombarda di Scienze Med. e Biol. 5, 18, 50, (1949)- c) Riv. di Terapia Pratica n. 169, gennaio- febbraio (1949)- d) Min. Med., 43, I. 28, 714-719, (1952)

(11) SCHIMMEL, Ber. Schimmel, (1903), 80 ; apr. (1909), 51 ; ott. (1911), 48 ; apr. (1914), 62 ; (1927), 54.

(12) L. G. VARIATI, Riv. It. Ess. Prof., 38, 344, (1956)

(13) BUERGER, Riechstoff Ind. Kosmetik, 13, 10, (1938)

(14) ROVESTI, Riv. It. Ess. Prof., 12, 149, (1930)

(15) J. TORNER OCHOA, Inst. forestal invest. y experiencias (Madrid) Bol., 61, 1-107, (1952) ; Chem. Abs., 48, 6654d, (1954)

(16) ROVESTI, Riv. It. Ess. Prof., 17, 19, (1935)

(17) CRABALONA e TESSEIRE, Bull. Soc. Chim., 270, (1948)

(18) SABETAY s., Ann. Chim. Anal., 22, 89, (1940)

(19) E. GUENTHER, The Essenzial Oils, Vol. V, 469 (1952)

(20) M. FESNEAU, Parf. Mod. 20, 43, (1950)

(21) M. PASSERINI, G. MAZZETTI, L. DONATELLI e M. TERNI, Boll. Ist. Sieroter Milanense, 26, 145, (1947)

(22) M. PASSERINI, P. PAPINI e E. MELONI, Sperimentale, Sez. chim. biol., 2, (1951)

(23) M. PASSERINI, M. RIDI e P. PAPINI, Ann. Chimica, 44, 783, (1954)

(24) C. MINGUZZI e O. VERGNANO, Nuovo Giorn. Bot. Ital., 60, 287, (1953) ; Chem. Abs., 48, 13837 f, (1954)

(25) S. TIRA, G. DI MODICA und P. F. ROSSI, Atti Accad. Sci. Torino, Pt. I, 94, 185, (1959)

(26) S. TIRA, G. DI MODICA, Tetrahedron Letters, 2, 143-148, (1967)

(27) G. ORZALESI, T. MEZZETTI, V. BELLAVITA, Boll. chim. Farm. 108(9), 540-5, (1969) ; Chem. Abs., 72, 121740 m (1970)

(28) P. E. BRENNEISEN, T. E. ACKER, S. W. TANENBAUM, J. Amer. chem. Soc. 86, 1264, (1964)

(29) KLEIN, W. ROJAHN, Tetrahedron Letters, 27, 2279-80 (1969)

(30) A. K. GANGULI, T. R. GOVINDACHARI, P. A. MOHAMED, Tetrahedron, 21, 93-99, (1965)

(31) W. B. MORS, O. R. GOTTLIEB, Ide de Vattino Nature 184, Suppl. 20, 1589, (1959)

(32) M. C. MANGER, W. D. OLLIS, J. O. SUTHERLAND, Chem. communic., 577-78, (1967)

(33) A. K. DHAR und S. K. BOSE, Tetrahedron Letters, 55, 4871-4875, (1969)

(34) BOHLMANN, GRENZ, Tetrahedron Letters, 28, 2413-2415, (1969)

(35) F. LIEBE CAVALIERI, Chemical Reviews, 40-41, 525-584, (1947)

(36) F. ARNDT, B. EISTERT, H. SCHOLZ, E. ARON, Ber., 69, 2373-2380, (1936)

(37) J. COLLIE, J. chem. Soc. London, 59, 609, (1891) - 91, 787, (1907)

(38) K.-H. BOLTZE und K. HEIDENBLUTH, Chem. Ber., 91, 2849, (1958)

(39) P. E. BRENNEISEN, T. E. ACKER, S. W. TANENBAUM, J. Amer. chem. Soc., 86, 1264, (1964)

(40) BORSCHE, BLOUNT, Ber., 65, 827-829, (1932)

(41) J. C. COLLINS, U.S. 3,206,476, 14, (Sept. 1965)

(42) N. P. SHUSHERINA, N. D. DMITRIEVA, A. G. SHILNIKOVA und R. YA. LEVINA, Vestn. Mosk. Univ. Ser. II, Khim 19, (6), 60-62, (1964)

(43) W. DIECKMANN, F. BREEST, Ber., 37, 3391, (1904)

(44) G. VOGEL, Chem. Ind. (London), 1829, (1962)

(45) G. VOGEL, Chem. Ind. (London), 268-269, (1962)

(46) K. YAMADA, M. ISHIAZAKA, Y. HIRATA, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 1873, (1961)

(47) R. H. WILEY und A. E. HART, J. Amer. chem. Soc., 77, 2340-2341.

(48) E. MARCUS, J. F. STEPHEN und J. K. CHAN, J. Heterocyclic. Chem., 6, 13-22, (1969)

(49) J. CHMIELEWSKA und J. CIESLAK, Przemyst Chem., 8, 196, (1952)

(50) S. JANISZEWSKA-DRABAREK, Roczniki Chem., 27, 456, (1953)

(51) R. H. WILEY und C. H. JARBOE, J. chem. Soc., 78, 624, (1956)

(52) D. HERBST, W. B. MORS, O. R. GOTTLIEB und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc., 81, 2427, (1959)

(53) H. NAKATA, Bull. Chem. Soc. Japan, 33, 1688-1701, (1960)

(54) H. NAKATA, Y. HIRATA, A. TAMEMATSU, Tetrahedron Letters, 2, 123-128, (1965)

(55) W. H. PIRKLE, M. DINES, J. Amer. chem. Soc., 90, 2318-2323, (1968)

(56) R. H. WILEY, J. G. ESTERLE, J. org. Chem., 22, 1257-1259, (1957)

(57) E. A. CHANDROSS und P. YATES, Chem. and Ind. 149, (1960)

(58) A. J. SCOTT : Interpretation of the Ultraviolett Spectra of Natural Products, Pergamon Press Oxford (1964)

(59) J. A. BERSON, W. M. JONES, S. L. F. O CALLAGHAN, J. Amer. chem. Soc., 78, 622-23, (1956)

(60) K. HIRAYAMA : Handbook of UV and Visible Absorptions Spectra of Org. Compounds, Plenum Press Data, New York, (1967)

(61) T. MONEY, F.W. CORNER, G. R. B. WEBSTER, I. G. WRIGHT, A. J. SCOTT, Tetrahedron, 23, 3435-3448, (1967)

(62) J.H. LOCKER und W. W. HANNEMAN, J. Org. Chem., 27, 381, (1962)

(63) G. EGE : Zahlentafeln zur Elementaranalyse, Verlag Chemie (1966)

(64) R. HEGNAUER : Chemotaxonomie der Pflanzen 3, Basel-Stuttgart (1964)

(65) J. VRKOČ, V. HEROUT und F. ŠORM, Collect. czechoslov. chem. Communic. 24, 3938-3953 (1959)

(66) D. H. WILLIAMS u. I. FLEMING : Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

(67) G. SPITELLER : Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, (1966)

(68) soweit für die Deutung der Spektren keine spezielle Literatur angegeben ist wurden folgende Bücher verwendet :

a) L. LANG : Absorptionsspectra in the UV and visible Region, Budapest

b) A. D. CROSS : Introduction to Practical IR Spectroskopy, London, Butterworth, (1960)

c) A. SUHR : Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, (1965)

d) W. SIMON und T. CLERC : Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. Main, (1967)

X. LEBENSLAUF

Am 3. August 1941 wurde ich, Lutz Opitz, als Sohn des Flieger-Hauptingenieurs Hans Opitz und seiner Ehefrau Eva, geborene Rolle, in Neustrelitz geboren. Ich habe drei Geschwister.

Am 1. September 1947 wurde ich in die 6. Volksschule zu Berlin-Steglitz, eingeschult. Nach der 6. Klasse besuchte ich die 2. Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Steglitz. Ab Herbst 1954 besuchte ich die 7. Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges, Tannenbergschule in Berlin-Lichterfelde, wo ich im Frühjahr 1960 das Abitur bestand.

Vom 1. April 1960 bis zum 31. März 1962 war ich Praktikant in der Apotheke am Schillerplatz, Berlin-Friedenau und bestand im März 1962 die Pharmazeutische Vorprüfung.

Zum Wintersemester 1963-64 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Pharmazie an der Technischen Universität Berlin, das ich nach zwei Semestern an der Freien Universität Berlin fortsetzte. Im Frühjahr 1967 bestand ich an der Freien Universität Berlin die Pharmazeutische Prüfung. Danach war ich ein halbes Jahr als Kandidat in der Dennewitz-Apotheke, Berlin-Schöneberg, tätig.

Seit Mai 1967 beschäftige ich mich mit der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. R. Hänsel am Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin.

Seit dem 15. Oktober 1967 bin ich an dem gleichem Institut mit der Wahrnehmung der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten beauftragt. Am 14. November 1969 wurde ich zum wissenschaftlichen Assistenten unter Berufung in das Beamtenverhältnis auf Widerruf ernannt.

Im April 1968 erhielt ich die Bestallung als Apotheker.

Ich bin verheiratet.